

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年9月17日(17.09.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/137408 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 333/40 (2006.01) **C07D 333/38** (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/057178
- (22) 国際出願日: 2015年3月11日(11.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-048091 2014年3月11日(11.03.2014) JP
- (71) 出願人: 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)
[JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目1番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 高下 隆太(TAKASHITA, Ryuta); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1
味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

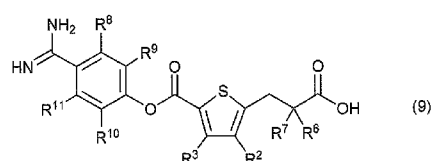
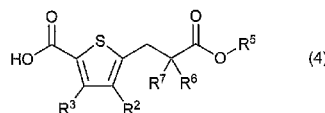
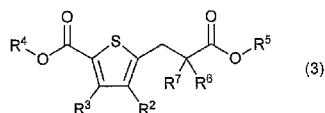
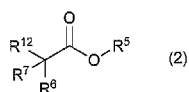
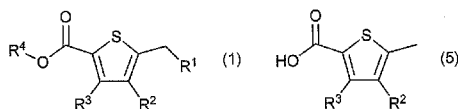
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING HETEROARYLCARBOXYLIC ACID ESTER DERIVATIVE, AND PRODUCTION INTERMEDIATE OF SAME

(54) 発明の名称: ヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の製造方法及びその製造中間体



(57) Abstract: Provided are a method for producing a compound (9) useful as a drug for the treatment of diabetes, and a production intermediate thereof. (a) A diester (3) is synthesized by reacting a compound (1) and a compound (2), (b) an ester (4) is synthesized by deprotecting the diester (3) (or an ester (4) is synthesized by reacting a compound (5) and the compound (2)), (c) the ester (4) is converted into an acid halide, (d) the acid halide is reacted with an amidinophenol derivative, and (e) the resulting diester derivative is deprotected under acidic conditions and converted into compound (9) (in the formula, R¹ represents a halogen atom, R⁴ represents a lower alkyl group, R⁵ represents a lower alkyl group, and R¹² represents a hydrogen atom or a halogen atom).

(57) 要約: 糖尿病治療薬として有用な化合物(9)の製造方法およびその製造中間体の提供。(a)化合物(1)と化合物(2)との反応により、ジエステル(3)を合成し、(b)ジエステル(3)の脱保護により、エステル(4)を合成し(又は化合物(5)と化合物(2)との反応によりエステル(4)を合成し)、(c)エステル(4)を酸ハライドに変換し、(d)酸ハライドをアミジノフェノール誘導体と反応させ、(e)得られたジエステル誘導体を酸性条件にて脱保護し、化合物(9)へと変換する(式中、R¹はハロゲン原子、R⁴は低級アルキル基、R⁵は低級アルキル基、R¹²は水素原子又はハロゲン原子を表す)。

明 細 書

発明の名称：

ヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の製造方法及びその製造中間体 技術分野

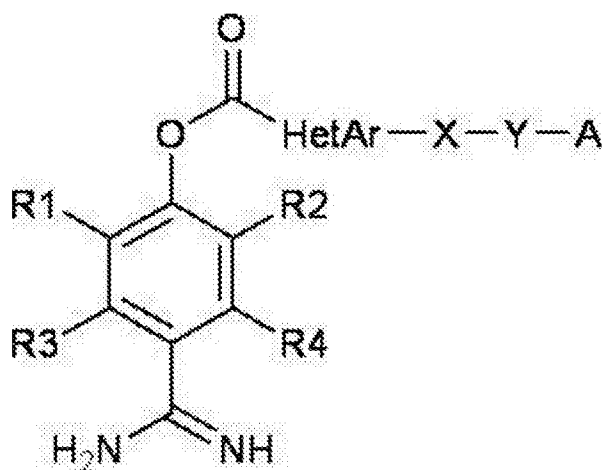
[0001] 本発明は、ヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の新規な製造法及びその製造中間体に関する。さらに詳しくは、本発明は、糖尿病治療薬又はその製造中間体としてのヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の効率的な製造法、及びそのような製造法に有用な製造中間体に関する。

背景技術

[0002] 現在、糖尿病治療薬として、インスリン分泌促進薬（スルホニルウレア剤）、ブドウ糖吸収阻害薬（ α -グルコシダーゼ阻害剤）、インスリン抵抗性改善薬（ビグアナイド剤、チアゾリジン誘導体）などが臨床で用いられている。しかし、いずれも低血糖、下痢、乳酸アシドーシス、浮腫などの副作用を伴うことや、効果が十分でないなどの課題を依然として有している。このような臨床ニーズを満たす、新たな糖尿病治療及び予防薬として、特許文献1や特許文献2では下記式(I)に含まれるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体が開示されており、その代表的化合物が糖尿病動物モデルにおいて優れた血糖上昇抑制効果を示すと報告されている。

[0003]

[化1]



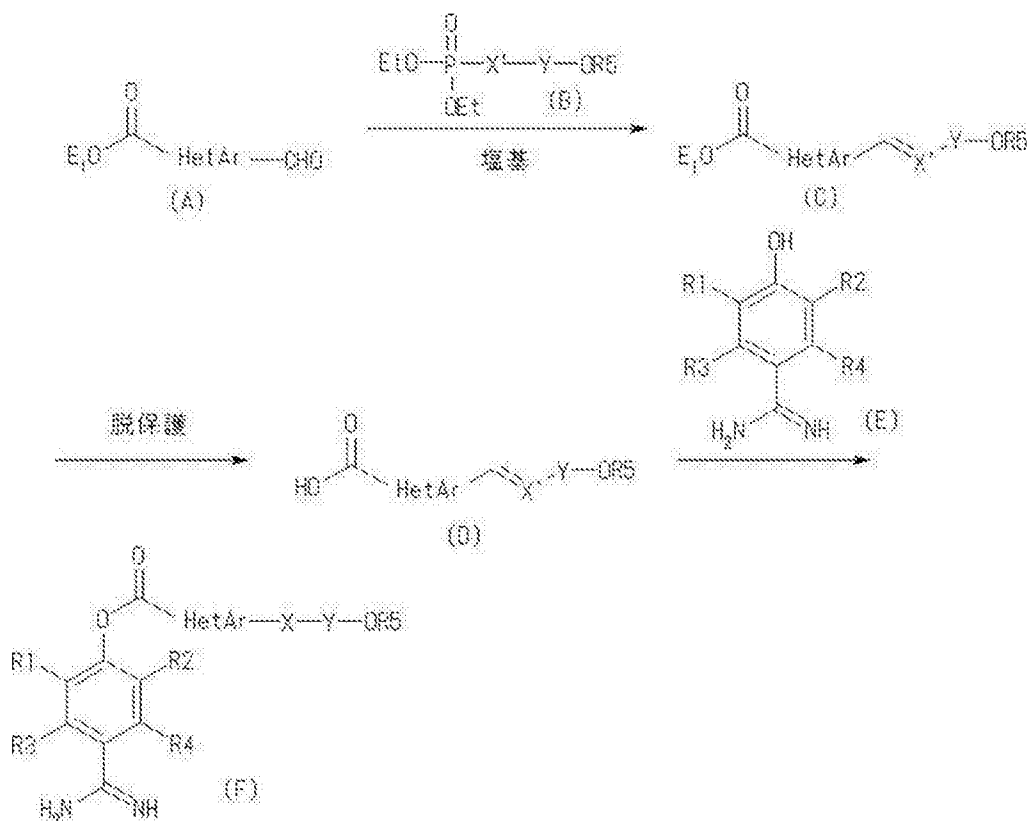
(I)

[0004] 特許文献1では、一般式(I)に含まれるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の一般的合成法として下記スキームに示す方法が示されている。(式中の記号は、特許文献1を参照のこと。)

[0005] 一般式(I)においてXが低級アルキレン基又は低級アルケニレン基であり、Aが-O R₅であり、R₅が低級アルキル基であるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体(F)は次のようにして製造することができる。

[0006]

[化2]



[0007] カルボン酸誘導体 (D) とアミノフェノール誘導体 (E) とをエステル化することで、目的とするXが低級アルケニレン基を示すヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体 (F) を製造することができ、また製造工程のいずれかの段階で、例えばメタノール、エタノール又は酢酸エチル等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、水素雰囲気下で、例えば10%パラジウム／炭素のような触媒で処理する工程を行うことでXが低級アルキレン基を示すヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体 (F) を製造することができる。

[0008] エステル化反応は公知の方法を適用することが可能であり、例えば (1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

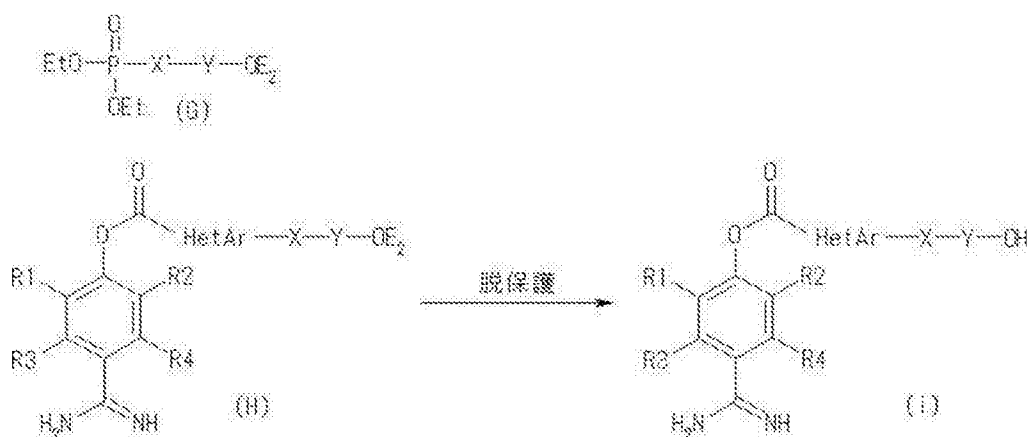
[0009] (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えばジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中又は無溶媒で、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等のような触媒の存在下又は非存在下で、例えば塩化チオニルや塩化オキサリル等と反応させて得られた酸塩化物を、例えばジクロロメタン又はテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジンや

トリエチルアミンのような塩基の存在下でアルコールと反応させることにより行われる。

[0010] (2) 縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアルコールを例えばテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド又はジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジンやトリエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下で、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)又は1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて反応させることにより行われる。

[0011] 一般式(I)においてAが-OR₅であり、R₅が水素原子であるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体(i)は、ウィッティヒ試薬(B)の代わりにウィッティヒ試薬(G)(式中E₂はメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基又はベンジル基等の保護基を示す)を用いることで得られるエステル誘導体(H)を、例えば水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解、例えば塩酸又はトリフルオロ酢酸等の酸による加水分解又は水素雰囲気下で例えば10%パラジウム/炭素等で処理する等の脱保護を行うことで製造することができる。

[0012] [化3]



[0013] 特許文献2においても、一般式(I)に含まれるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体の一般的合成法として同様の記載がある。

[0014] しかしながら、特許文献1や特許文献2の実施例では、エステル誘導体(F)や(i)の単離操作にカラムクロマトグラフィーを用いており、またその収

率も工業的プロセスとするには相応しいものではなかった。したがって、一般式(I)に含まれるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体は、有用な糖尿病治療薬として期待できるものの、従来の製造方法では経済性、生産性が悪く、工業的に効率良く製造し得る新しい方法が望まれていた。

先行技術文献

特許文献

[0015] 特許文献1：国際公開第2011/071048号

特許文献2：国際公開第2013/187533号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0016] 従来方法よりも収率、品質良く式(I)に含まれるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体を製造する工業的製法が望まれていた。

課題を解決するための手段

[0017] 上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、以下に示すヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体を製造する工業的製法、およびそれに用いられる新規な中間体を見出し、本発明を完成するに至った。

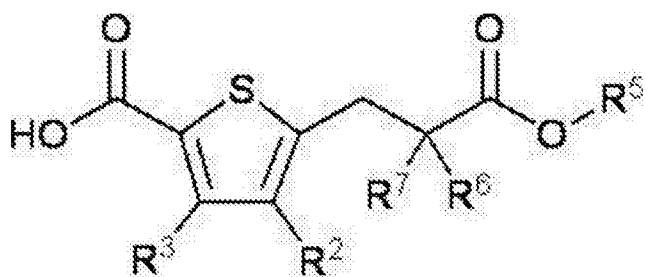
[0018] 即ち、本発明は、下記式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の工業化に適した製造法とその製造に有用な中間体を提供する。

[0019] 本発明は、以下に関する。

[1] 以下の工程(g)と(h)を含む、式(4)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

[0020]

[化4]



(4)

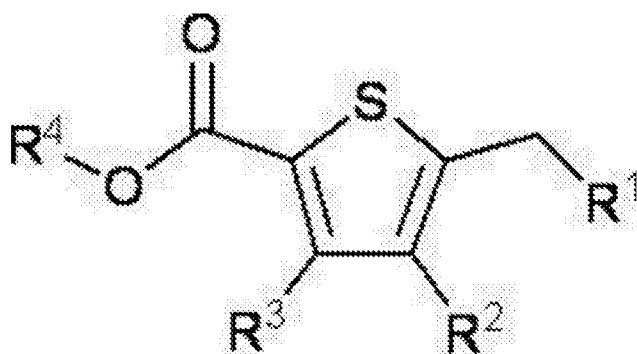
[0021] (式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を表し、

R^5 は、tert-ブチル基を表し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成する)

(g) 式(1)で表される化合物と式(2)で表される化合物を、(A)アルキルリチウム、又は(B)有機アミンとアルキルリチウムから調製されるリチウム錯体の存在下で反応させ、式(3)で表される化合物を得る工程

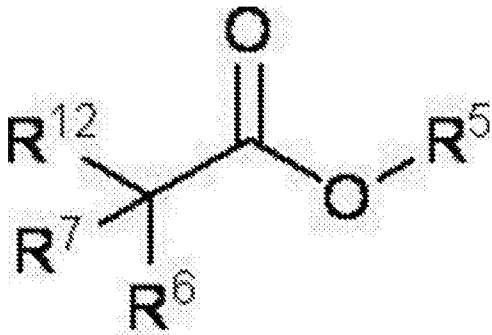
[0022] [化5]



(1)

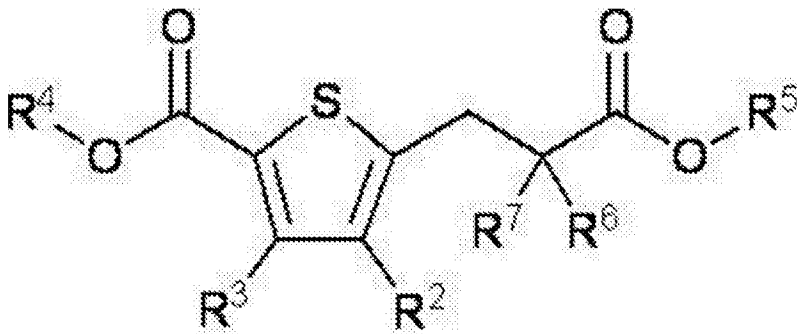
[0023]

[化6]



(2)

[0024] [化7]



(3)

[0025] (式中、R¹は、ハロゲン原子を表し、R⁴は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又はn-ブチル基を表し、R¹²は、水素原子又はハロゲン原子を表し、

その他の各記号は前記で定義したとおりである)、

(h) 水及びアルコールを含む溶媒中で、式(3)で表される化合物を金属ヒドロキシドを用いて加水分解し、式(4)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩を得る工程。

[2] アルキルリチウムがn-ブチルリチウムである、前記[1]記載の製造方法。

[3] 以下の工程(k)と(l)を含む、式(11)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

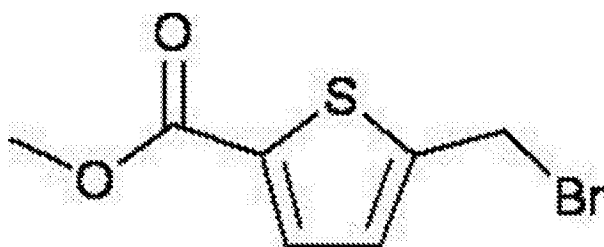
[0026] [化8]



(11)

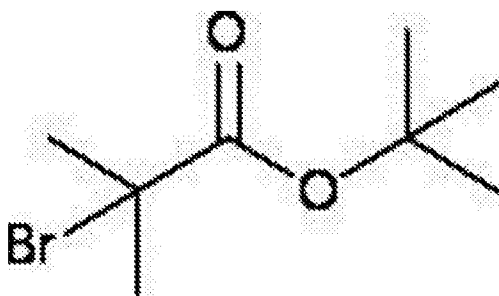
[0027] (k) 式(12)で表される化合物と式(13)で表される化合物を、(A) n-ブチルリチウム、又は(B)ジイソプロピルアミン及びジイソプロピルエチルアミンから選ばれる有機アミンと n-ブチルリチウムから調製されるリチウム錯体の存在下で反応させ、式(10)で表される化合物を得る工程、

[0028] [化9]



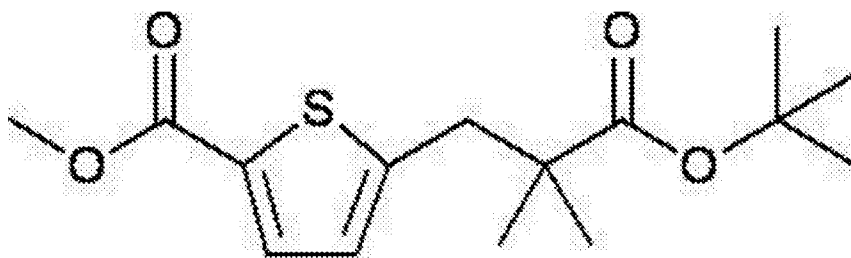
(12)

[0029] [化10]



(13)

[0030] [化11]

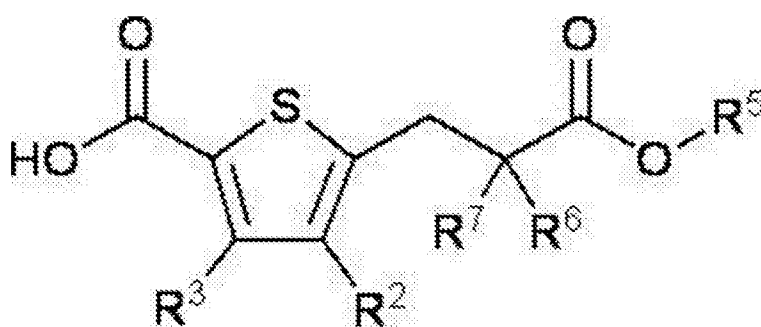


(10)

[0031] (l) 水及びアルコールを含む溶媒中で、式(10)で表される化合物を、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム及び水酸化カリウムから選ばれる金属ヒドロキシドを用いて加水分解し、式(11)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩を得る工程。

[4] 工程(m)を含む、式(4)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

[0032] [化12]



(4)

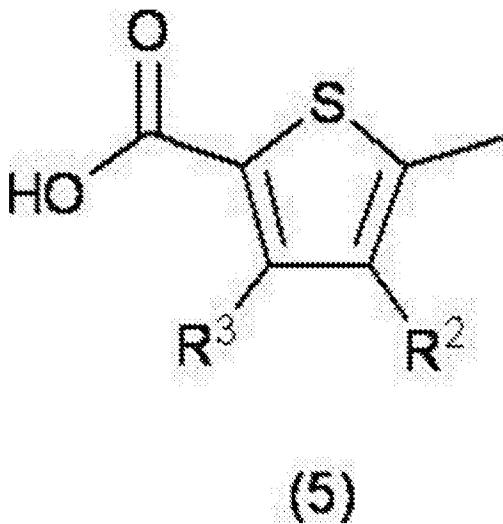
[0033] (式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R^5 は、低級アルキル基を表し、

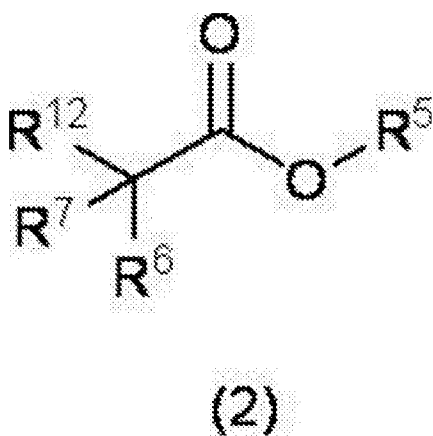
R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成する)

(m) 式(5)で表される化合物と式(2)で表される化合物を、塩基を用いて反応させ、式(4)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩を得る工程

[0034] [化13]



[0035] [化14]



[0036] (式中、 R^{12} はハロゲン原子を表し、
その他の記号は前記で定義したとおりである)。

[5] 工程(n)を含む、式(11)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

[0037]

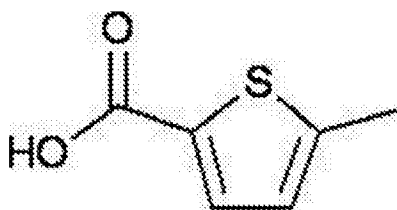
[化15]



(11)

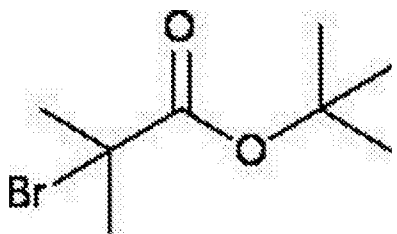
[0038] (n) 式(14)で表される化合物と式(13)で表される化合物を、水素化ナトリウム及びリチウムジイソプロピルアミドを用いて反応させ、式(11)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩を得る工程。

[0039] [化16]



(14)

[0040] [化17]

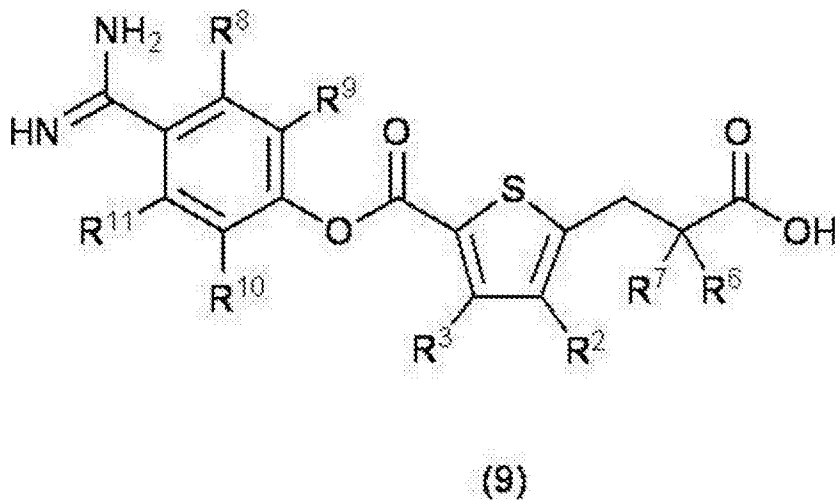


(13)

[0041] [6] 以下の工程(o)から(q)を含む、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

[0042]

[化18]



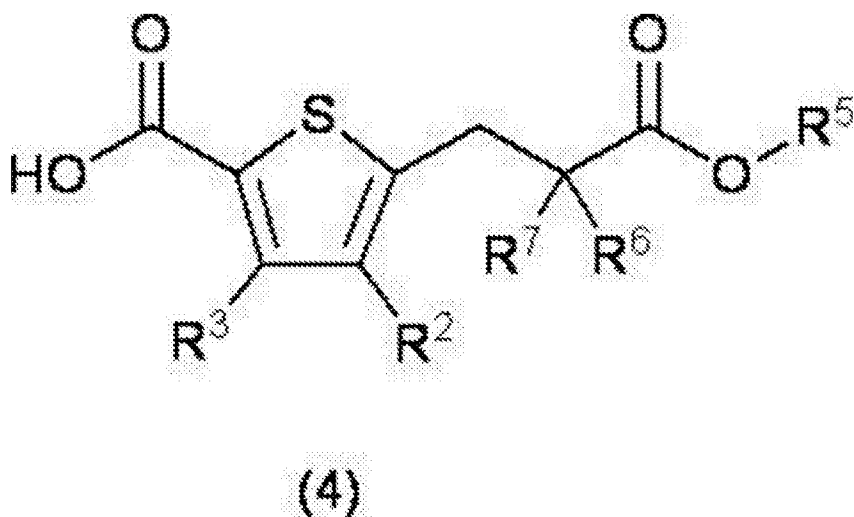
[0043] (式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成し、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す)

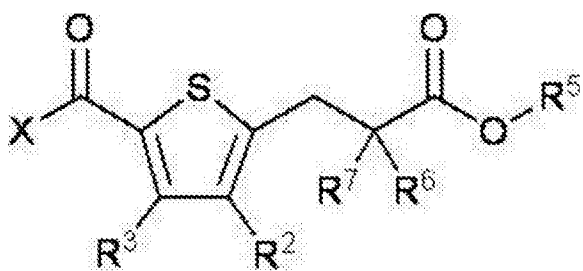
(o) 式(4)で表される化合物を酸ハロゲン化剤と反応させ、式(6)で表される酸ハライドに変換する工程

[0044] [化19]



[0045]

[化20]



(6)

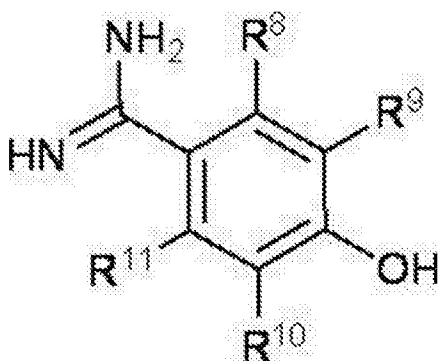
[0046] (式中、R⁵は、低級アルキル基を表し、

Xは、ハロゲン原子を表し、

その他の記号は前記で定義したとおりである)、

(p) 式(6)で表される酸ハライドを、式(7)で表される化合物と反応させ、式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩へ変換する工程

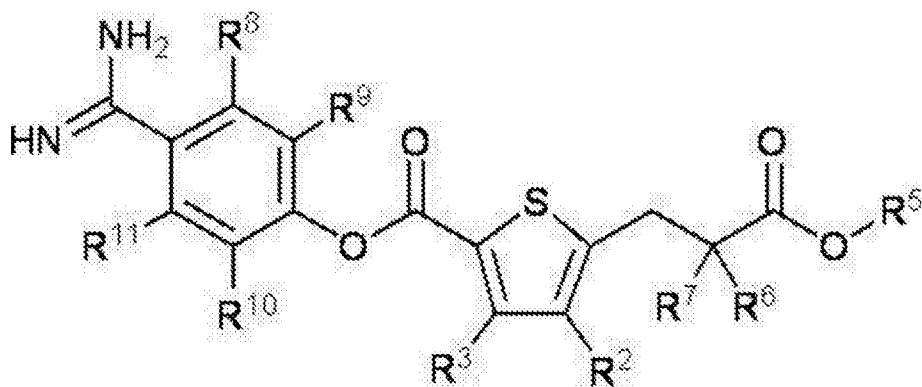
[0047] [化21]



(7)

[0048]

[化22]



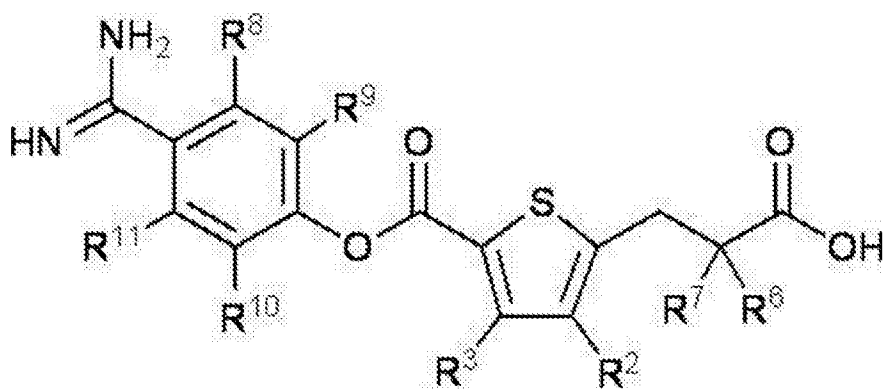
(8)

[0049] (式中、記号は前記で定義したとおりである)、

(q) 式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩を酸性条件にて脱保護し、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩へと変換する工程。

[7] 以下の工程(r)から(t)を含む、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

[0050] [化23]



(9)

[0051] (式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

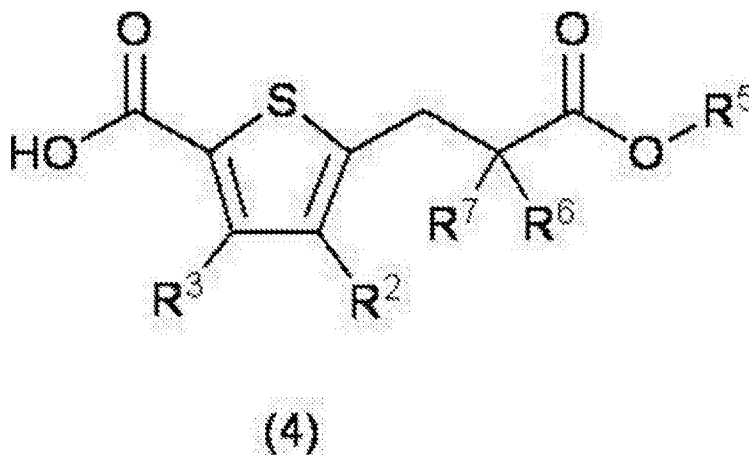
R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有

してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成し、

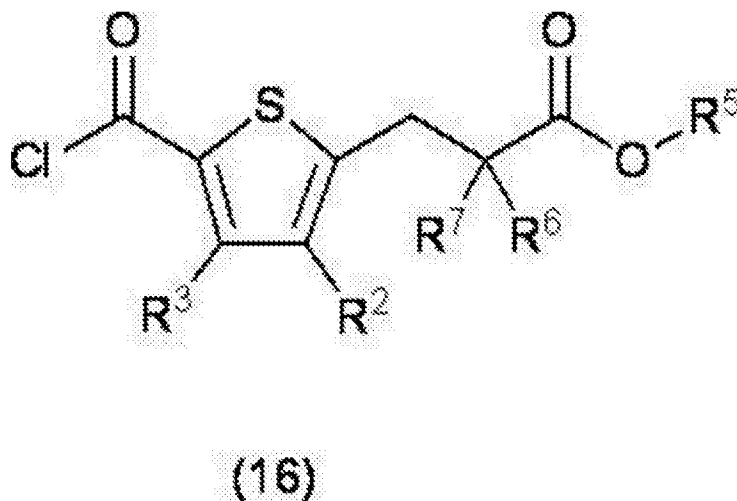
R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す)

(r) 式(4)で表される化合物を塩化チオニル又は塩化オキサリルと反応させ、式(16)で表される酸クロライドに変換する工程

[0052] [化24]



[0053] [化25]

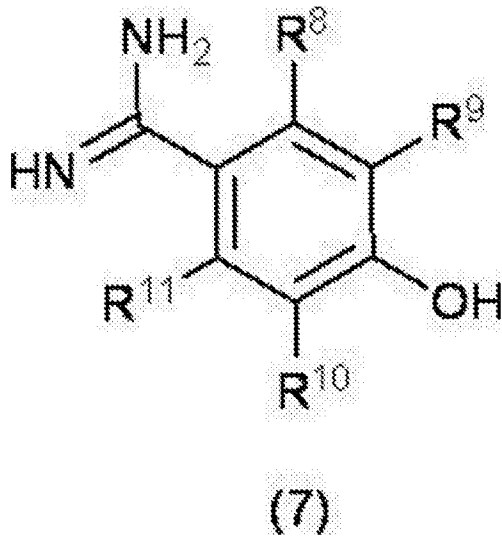


[0054] (式中、 R^5 は、低級アルキル基を表し、

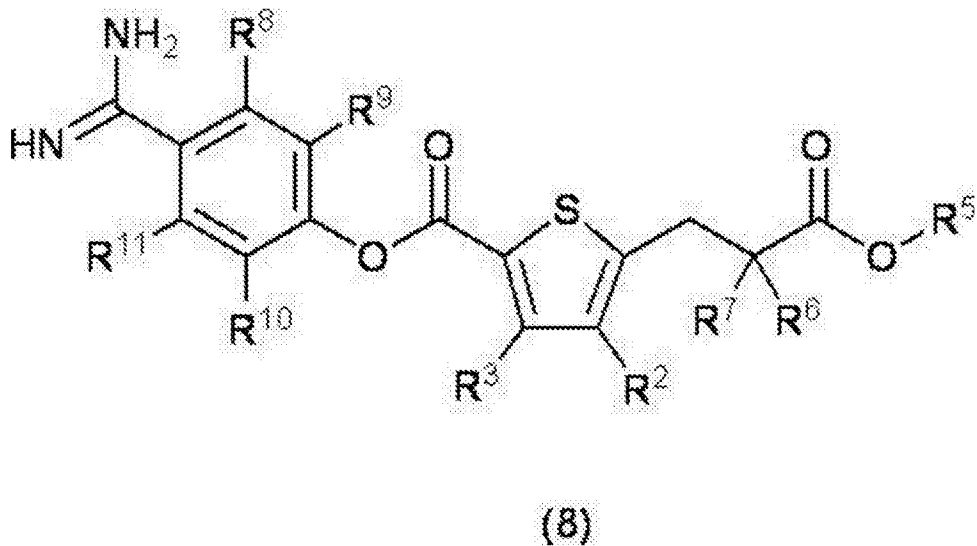
その他の記号は前記で定義したとおりである)、

(s) 式(16)で表される酸クロライドを有機塩基存在下、式(7)で表される化合物と反応させ、式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩へ変換する工程

[0055] [化26]



[0056] [化27]



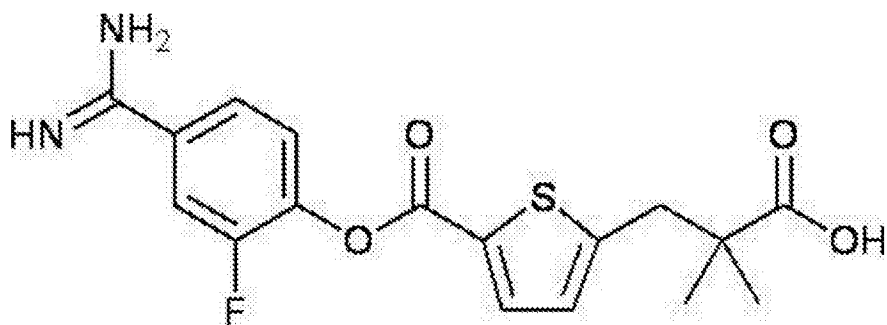
[0057] (式中、各記号は前記で定義したとおりである)、

(t) 式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩をHCl、HBr、硫酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸で脱保護し、式(9)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩へと変換する工程。

[8] 以下の工程(u)から(w)を含む、式(17)で表されるヘテロアリアルカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

[0058]

[化28]



(17)

[0059] (u) 式(11)で表される化合物を塩化チオニルと反応させ、式(18)で表される酸クロライドに変換する工程、

[0060] [化29]



(11)

[0061] [化30]

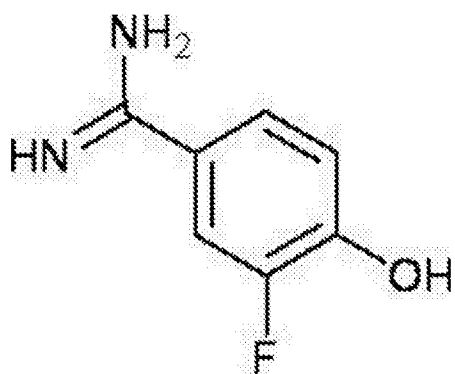


(18)

[0062] (v) 式(18)で表される酸クロライドをピリジン存在下、式(19)で表される化合物と反応させ、式(15)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩

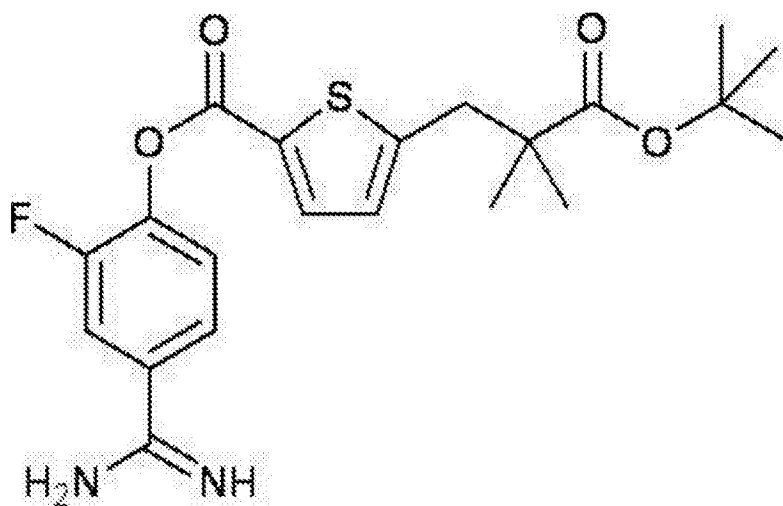
へ変換する工程、

[0063] [化31]



(19)

[0064] [化32]



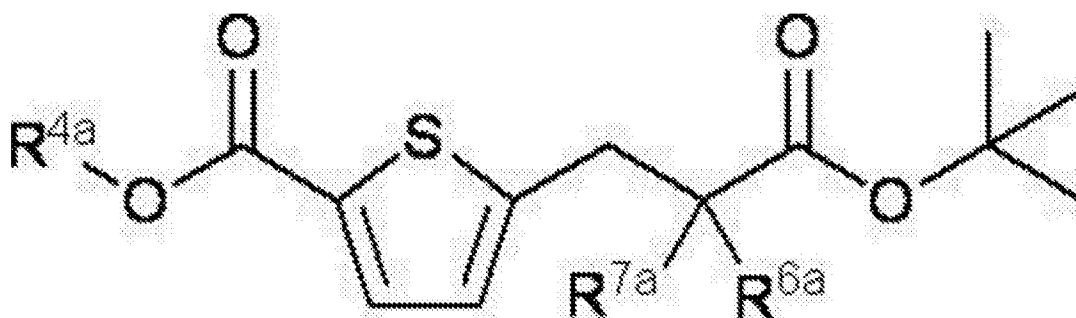
(15)

[0065] (w) 式(15)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩をHCl存在下で脱保護し、式(17)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩へと変換する工程。

[9] 下記式(20)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0066]

[化33]



(20)

[0067] (式中、 R^{4a} は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又は n -ブチル基を表し、

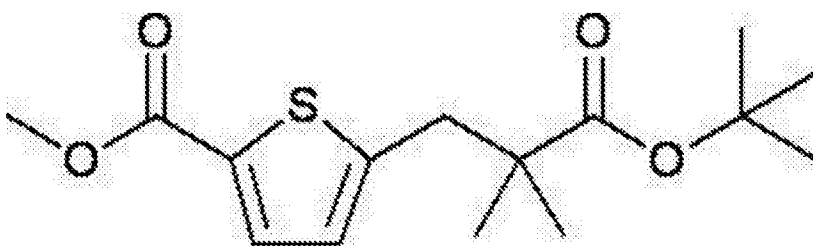
R^{6a} 及び R^{7a} は、同一であり、メチル基又はエチル基を表すか、又は R^{6a} 及び R^{7a} は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する)

[10] R^{6a} 及び R^{7a} が、メチル基を表す、前記[9]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[11] R^{4a} が、メチル基を表す、前記[9]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[12] 下記式(10)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0068] [化34]

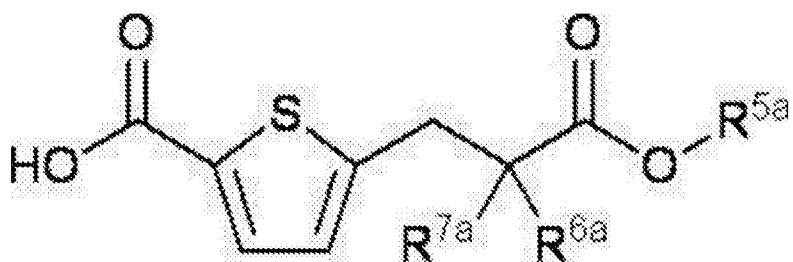


(10)

[0069] [13] 下記式(21)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0070]

[化35]



(21)

[0071] (式中、 R^{5a} は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基又は*n*-ブチル基を表し、

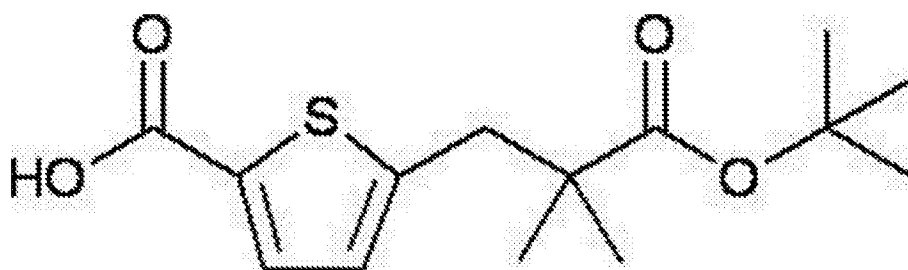
R^{6a} 及び R^{7a} は、同一であり、メチル基又はエチル基を表すか、又は R^{6a} 及び R^{7a} は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する)

[14] R^{6a} 及び R^{7a} が、メチル基を表す、前記[13]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[15] R^{5a} が、*tert*-ブチル基を表す、前記[13]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[16] 下記式(11)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0072] [化36]

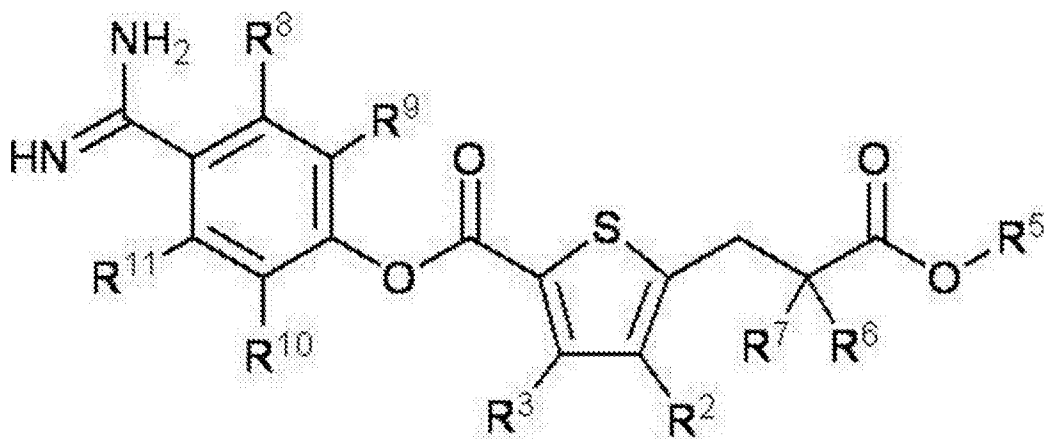


(11)

[0073] [17] 下記式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0074]

[化37]



(8)

[0075] (式中、R²及びR³は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R⁵は、低級アルキル基を表し、

R⁶及びR⁷は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又はR⁶及びR⁷は、それらが結合する炭素原子とともにC₃₋₈シクロアルカン環を形成し、

R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す)

[18] 式(8)中、R²及びR³が、水素原子を表し、

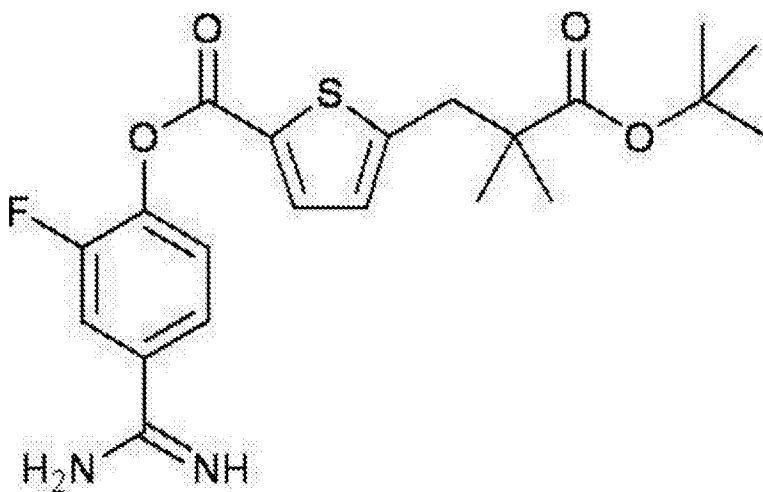
R⁶及びR⁷が、同一又は異なって、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか、又はR⁶及びR⁷は、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する、

前記[17]記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[19] 下記式(15)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0076]

[化38]



(15)

発明の効果

[0077] 本発明はヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の大量合成に適した製造方法および新規な中間体を提供する。本発明の製造方法においては、低級アルキル基で保護されたエステル誘導体を中間体として使用することにより、生成物を晶析することが可能であり、ろ過分離により生成物を簡便に単離精製することができる。本発明の製造方法を用いることにより、収率よく高純度で目的化合物であるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体を製造することができる。

発明を実施するための形態

[0078] 本明細書において、「置換基を有してもよい」とは、「置換または無置換である」ことを意味する。特に断りのない限り置換基の位置および数は任意であって、特に限定されるものではない。置換基の数は、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個である。2個以上の置換基で置換されている場合、それらの置換基は同一であっても異なっても良い。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、低級アルキル基、低級アルシル基、低級アルコキシシル基、低級アルキルチオ基等が挙げられる。

- [0079] 「低級アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または環状のアルキル基を示す。例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基及びシクロペンチル基等が挙げられる。
- [0080] 「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子等が挙げられる。
- [0081] 「C₃₋₈シクロアルカン環」とは、炭素数3～8のシクロアルカン環を示す。例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環が挙げられる。
- [0082] 「低級アシル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または環状のアルキル基またはアルケニル基を有するアシル基を示す。例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、シクロプロパノイル基、シクロブタノイル基、シクロペンタノイル基及びシクロヘキサノイル基等が挙げられる。
- [0083] 「低級アルコキシル基」とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖または環状のアルキル基を有するアルコキシル基を示す。例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基及びシクロヘキシルオキシ基が挙げられる。
- [0084] 「低級アルキルチオ基」とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状または環状のアルキル基を有するアルキルチオ基を示す。例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ

基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基及びシクロブチルチオ基等が挙げられる。

[0085] 前記式において、好ましい態様は以下のとおりである。

R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表す。好ましくは、 R^2 及び R^3 は、水素原子を表す。

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成する。好ましくは、 R^6 及び R^7 は、同一であり、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する。更に好ましくは、 R^6 及び R^7 は、メチル基を表す。

R^4 は、低級アルキル基を表す。好ましくは、 R^4 は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又は*n*-ブチル基を表す。更に好ましくは、 R^4 は、メチル基を表す。

R^5 は、低級アルキル基を表す。好ましくは、 R^5 は、*tert*-ブチル基を表す。

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、それぞれ、水素原子又はハロゲン原子を表す。好ましくは、 R^8 、 R^9 及び R^{11} は水素原子を表し、 R^{10} はフッ素原子を表す。

Xは、ハロゲン原子を表す。好ましくは、Xは塩素原子を表す。

[0086] 本発明の化合物が塩の形態を成し得る場合、医薬的に許容しうる塩が好ましい。このような医薬的に許容しうる塩としては、例えば、カルボキシル基等の酸性基を有する化合物に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属との塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エ

タノールアミン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。塩基性基を有する化合物に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。

[0087] 本発明で用いられる塩としては、上記の医薬的に許容しうる塩に挙げたもののほかに、化学的に許容しうる塩が挙げられ、化学的に許容しうる酸との塩と化学的に許容しうる塩基との塩が含まれる。

[0088] 本発明に用いられる化学的に許容しうる酸との塩としては、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸等）、有機カルボン酸（例えば、炭酸、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、タンニン酸、酪酸、デカン酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等）、有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等）との塩などが挙げられる。

[0089] 化学的に許容しうる塩基との塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、バリウム塩等）、金属塩（例えば、マグネシウム塩、アルミニウム塩等）などが挙げられる。

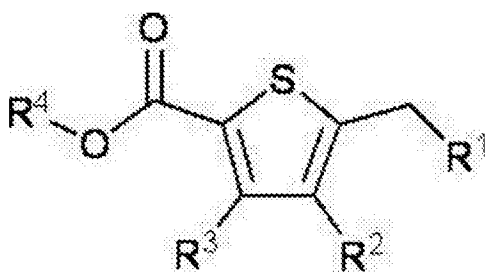
[0090] 本発明の化合物には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。アルコール付加物としては、メタノール溶媒和物、エタノール溶媒和物、イソプロピルアルコール溶媒和物などが挙げられる。

[0091] 一般式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の製造方法を以下に示す。

本発明は、式(9)で示される化合物又はその化学的に許容しうる塩を製造する方法であって、以下の工程(a)から(f)を用いることを特徴とする製造方法である。

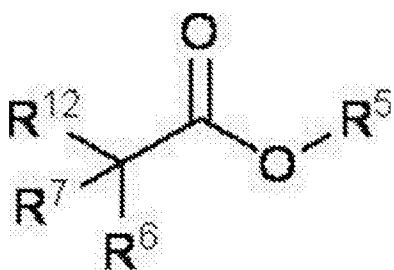
[0092] (a) 式(1)で表される化合物と式(2)で表される化合物との反応により、式(3)で表されるジエステルを合成する工程

[0093] [化39]



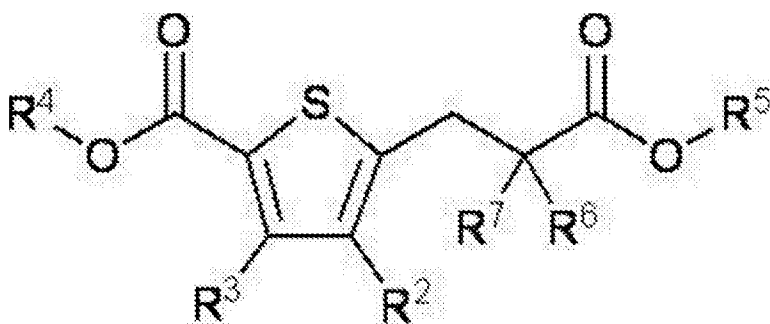
(1)

[0094] [化40]



(2)

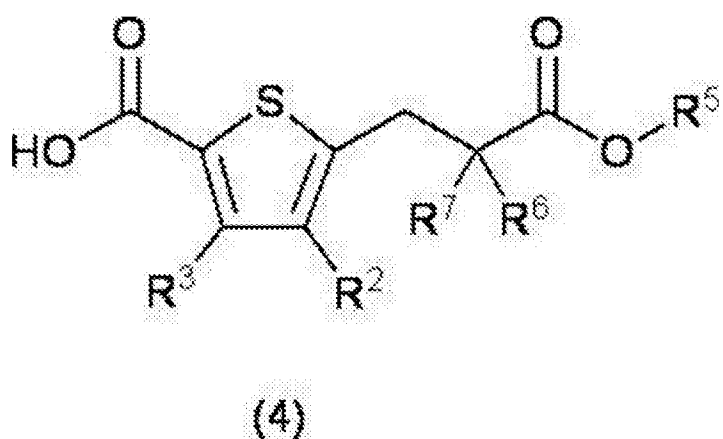
[0095] [化41]



(3)

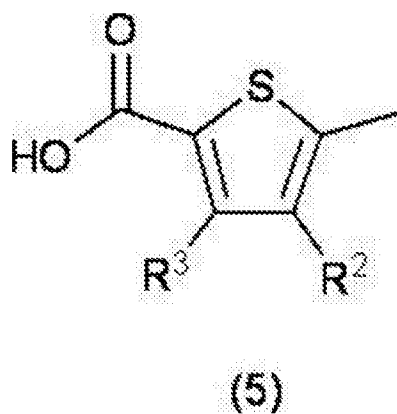
[0096] (b) 式(3)のジエステルの脱保護により、式(4)で表されるエステルを合成する工程

[0097] [化42]

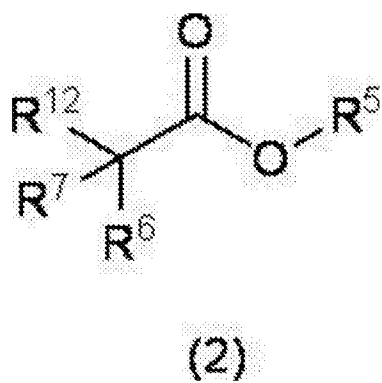


[0098] (c) 式(5)で表される化合物と(2)で表される化合物との反応により、式(4)で表されるエステルを合成する工程

[0099] [化43]

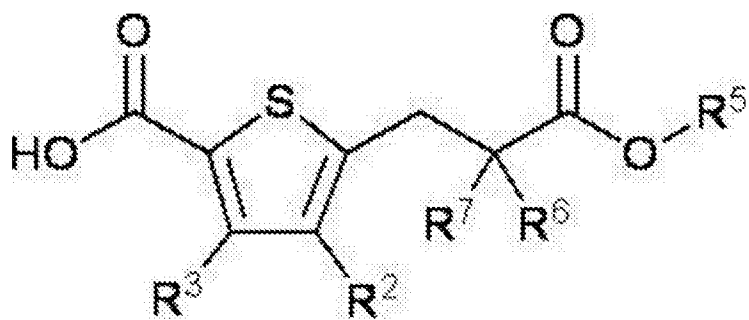


[0100] [化44]



[0101]

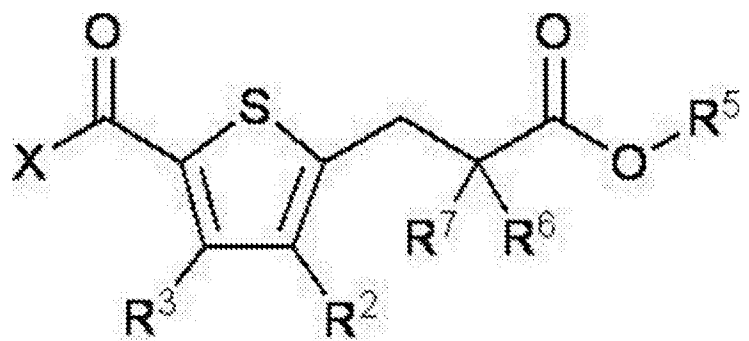
[化45]



(4)

[0102] (d) 式(4)で表される化合物を酸ハロゲン化剤と反応させ、式(6)で表される酸ハライドに変換する工程

[0103] [化46]

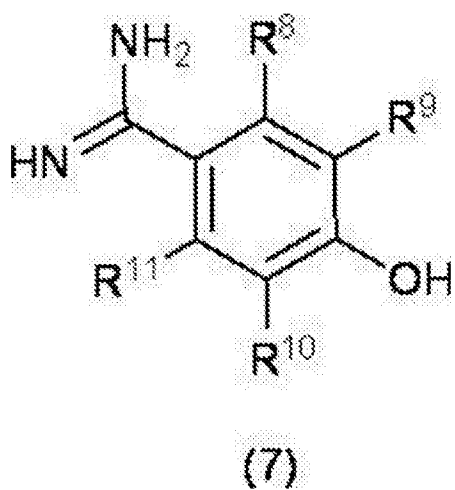


(6)

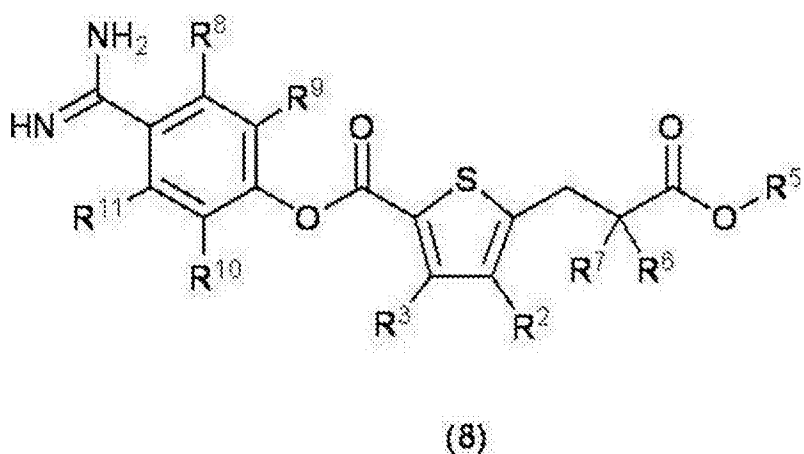
[0104] (e) 式(6)で表される化合物を、式(7)で表される化合物と反応させ、式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩へ変換する工程

[0105]

[化47]

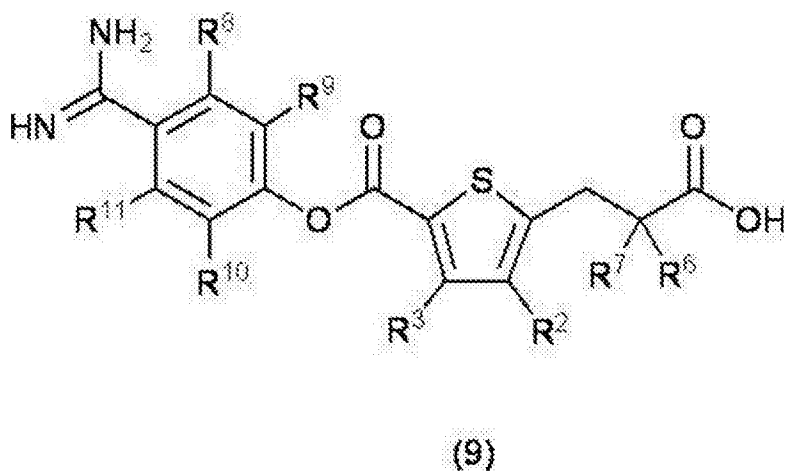


[0106] [化48]



[0107] (f) 式(8)で表される化合物を酸性条件下にて脱保護し、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩へと変換する工程

[0108] [化49]



[0109] 以下、好ましい実施形態について更に詳細に記載する。

工程(a)

本反応は、塩基存在下で行うことが好ましい。

反応に用いる塩基としては、(A)アルキルリチウム、又は(B)ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミンとアルキルリチウムから調製されるリチウム錯体が挙げられる。(A) *n*-ブチルリチウム、又は(B)ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミンと *n*-ブチルリチウムから調製されるリチウム錯体を用いることが好ましい。塩基の使用量は、式(1)の化合物 1 モルに対して、約 1.0 モルから約 2.0 モルが好ましい。

反応溶媒としては、エーテル類、炭化水素類を用いることができ、その中でもテトラヒドロフランが好ましい。

反応温度は -78℃ から 0℃ が好ましい。反応時間は、通常、約 30 分間である。

[0110] 工程(b)

脱保護に用いる試薬としては、水酸化ナトリウムなどの金属ヒドロキシドが好ましい。金属ヒドロキシドとしては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属ヒドロキシドが挙げられる。金属ヒドロキシドの使用量は、式(3)のジエステル 1 モルに対して、約 1.0 モルから約 2.0 モルが好ましい。

反応溶媒としては、アルコールと水の混合溶媒が好ましい。アルコールとしては、メタノール、エタノールなどが挙げられる。

反応温度は 10℃ から 40℃ が好ましい。反応時間は、通常、約 12 時間から約 24 時間である。

[0111] 工程(c)

本反応は、塩基存在下で行うことが好ましい。

用いる塩基としては、ジイソプロピルアミン、2,2,6,6-テトラメチルペリジンなどの有機アミンと *n*-ブチルリチウムから調製されるリチウム錯体

とアルカリ金属水素化物が好ましい。リチウム錯体としては、リチウムジイソプロピルアミン (LDA) が好ましい。アルカリ金属水素化物としては、水素化ナトリウム (NaH) が好ましい。リチウム錯体の使用量は、式(5)の化合物 1 モルに対して、約 1.0 モルから約 1.2 モルが好ましく、アルカリ金属水素化物 (例、水素化ナトリウム) の量も、式(5)の化合物 1 モルに対して、約 1.0 モルから約 1.2 モルが好ましい。

反応溶媒としては、エーテル類、炭化水素類を用いることができ、その中でもテトラヒドロフランが好ましい。

反応温度は、 -78°C から 0°C が好ましい。反応時間は、通常、約 30 分間である。

[0112] 工程(d)

酸ハロゲン化の反応溶媒としては、酢酸エステルが好ましく、酸ハロゲン化剤としては、塩化チオニル又は塩化オキサリルが好ましい。また、添加剤としては、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)やN-メチルピロリドン(NMP)が好ましい。

酸ハロゲン化剤の使用量は、式(4)の化合物 1 モルに対して、好ましくは約 1.0 モルから約 1.5 モルが好ましい。

反応温度は 0°C から 45°C までの間であり、 10°C から 30°C が好ましい。反応時間は、通常、約 30 分間から約 2 時間である。

[0113] 工程(e)

工程(d)で得られた酸ハライド(6)を、好ましくは塩基存在下、アミノフェノール誘導体(7)と反応させることで、式(8)で表されるジエステル誘導体を得られる。反応溶媒としては、アセトニトリルが好ましい。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ルチジンなどの有機塩基が挙げられる。塩基としては、ピリジンが好ましい。塩基の使用量は、酸ハライド(6) 1 モルに対して、通常、約 2.0 モルから約 3.0 モルである。

アミノフェノール誘導体(7)の使用量は、酸ハライド(6) 1 モルに対して

、通常、約 1.0 モルから約 1.2 モルが好ましい。

反応温度は -60°C から 30°C までの間であり、 -25°C から 10°C が好ましい。反応時間は、通常、約 30 分間である。

反応混合液に、トリフルオロ酢酸 (TFA) 及び水を滴下することで、反応系中からジエステル誘導体(8)をTFA塩として結晶化 (晶析) させることが可能であり、ろ過分離により単離精製することができる。TFAの使用量は、酸ハライド(6) 1 モルに対して、通常、約 2.0 モルから約 3.0 モルである。

滴下及び晶析の温度は 0°C から 20°C が好ましい。晶析の時間は通常、約 2 から約 24 時間である。

析出したジエステル誘導体(8)又はその塩は、ろ過分離により簡便に単離精製することができる。

[0114] 工程(f)

工程(e)で得られたジエステル誘導体(8)を、酸性条件にて脱保護することで、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体を得られる。

反応に用いる酸としては、HCl、HBr、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。好ましくは、HClである。

反応溶媒としては、1,4-ジオキサン、アセトンが好ましく、添加剤として水を加えることが好ましい。

反応温度は、 10°C から 60°C が好ましい。反応時間は、通常、約 6 時間から約 24 時間である。

反応により、ヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体の結晶化 (晶析) が可能であり、ろ過分離により単離精製することができる。

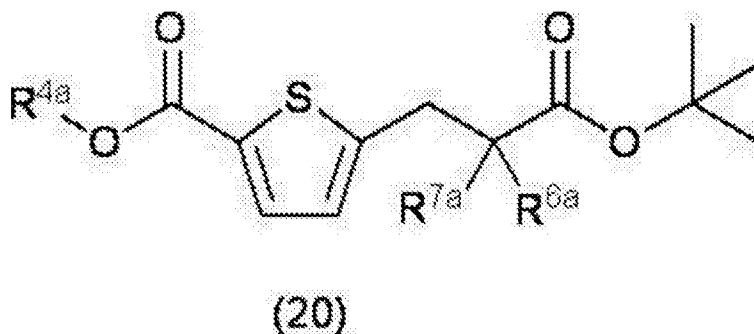
[0115] 「反応系」とは、反応を行った反応混合物、又は反応混合物から不溶物 (例えば、触媒など) をろ別した反応液を意味する。

[0116] 式(1)及び式(5)の化合物は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

[0117] 本発明はまた、本発明の方法で用いられる下記の間媒体を提供する。

下記式(20)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0118] [化50]



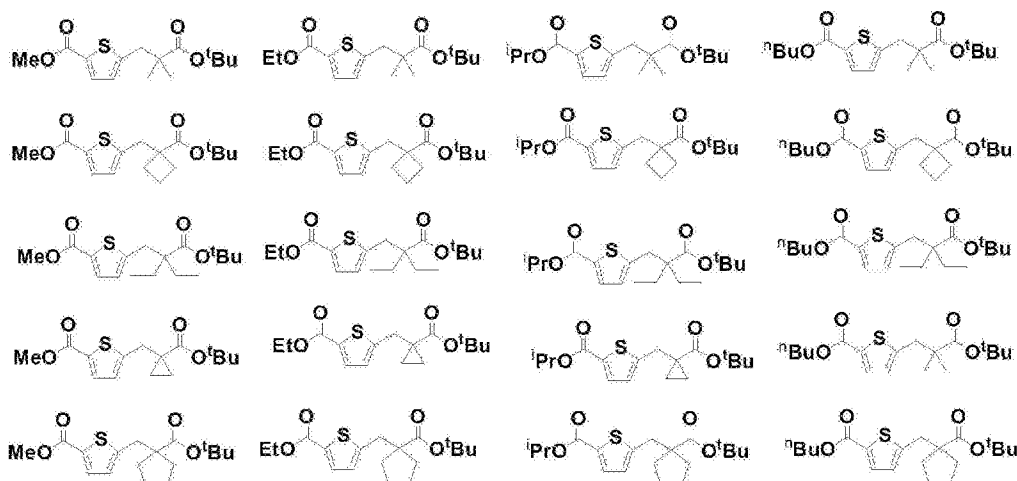
[0119] (式中、 R^{4a} は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又は n -ブチル基を表し、

R^{6a} 及び R^{7a} は、同一であり、メチル基又はエチル基を表すか、又は R^{6a} 及び R^{7a} は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する)

[0120] 式(20)で表される化合物の好ましい態様としては、以下の化合物が挙げられる。

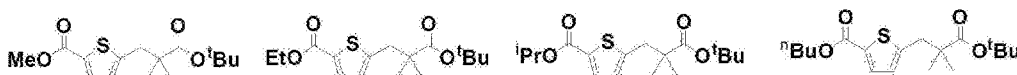
以下の構造を有する化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0121] [化51]



[0122] 以下の構造を有する化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0123] [化52]



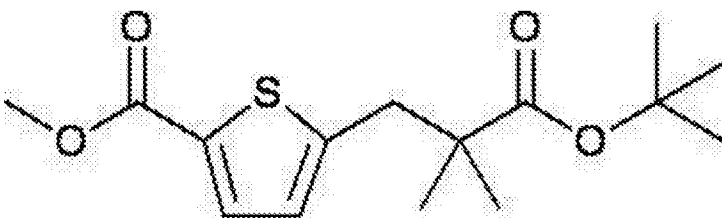
[0124] 以下の構造を有する化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0125] [化53]



[0126] 下記式(10)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

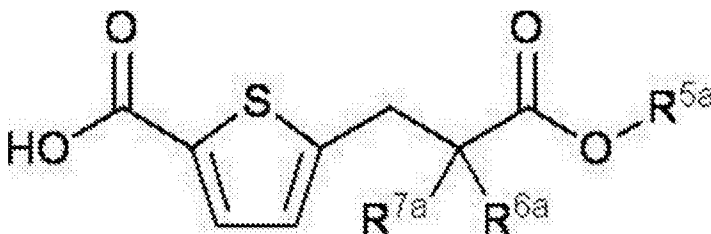
[0127] [化54]



(10)

[0128] 下記式(21)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0129] [化55]



(21)

[0130] (式中、 R^{5a} は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基又はn-ブチル基を表し、

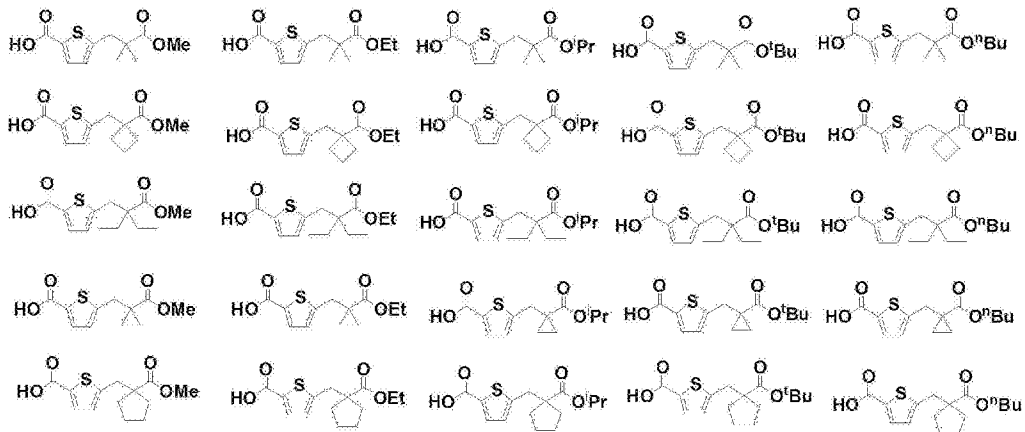
R^{6a} 及び R^{7a} は、同一であり、メチル基又はエチル基を表すか、又は R^{6a} 及び R^{7a} は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する)

[0131] 式(21)で表される化合物の好ましい態様としては、以下の化合物が挙げられる。

以下の構造を有する化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

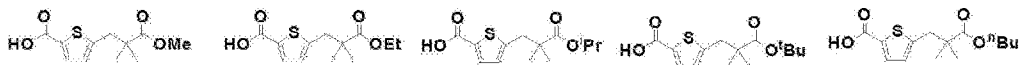
[0132]

[化56]



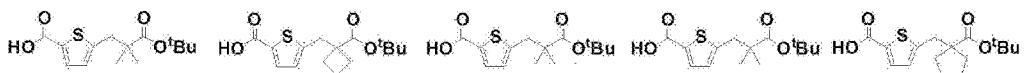
[0133] 以下の構造を有する化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0134] [化57]



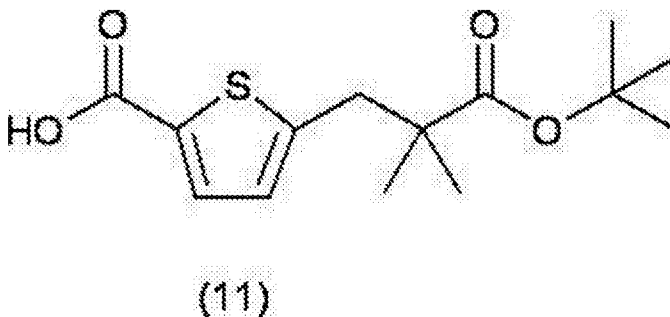
[0135] 以下の構造を有する化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0136] [化58]



[0137] 下記式(11)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[0138] [化59]



実施例

[0139] 以下、実施例によって本発明の詳細を述べるが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

(分析条件)

以下の実施例における分析は、下記の測定装置を用いて、常法に従って行った。

(1) $^1\text{H-NMR}$

装置: AvanceIII 400, Burker社製

(2) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

HPLC: LC-2010AHT (島津製作所製)

使用カラム: InertSustain C18 ϕ 4.6 mm $\times$ 150 mm, 粒径3 μm (GL-Science製)

検出波長: UV 254 nm

カラム温度: 40°C

注入量: 10 μL

分析時間: 18分

流速: 1.5 mL/min

溶離液: A液: 水/トリフルオロ酢酸混液 (1000:1)

B液: アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液 (1000:1)

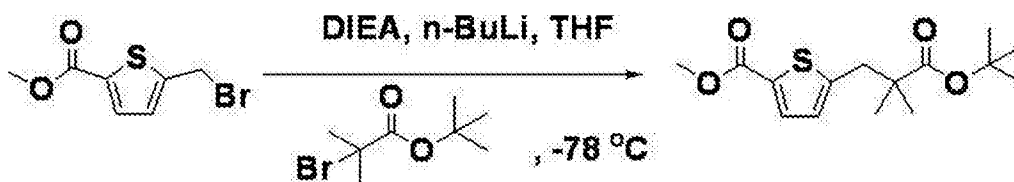
グラジエント: 0min: 20%B, 0 $\rightarrow$ 13min: 20 $\rightarrow$ 90%B, 13 $\rightarrow$ 15min: 90%B, 15 $\rightarrow$ 15.1min: 90 $\rightarrow$ 20%B, 15.1 $\rightarrow$ 18min: 20%B

なお、合成の各工程における収率は、標準品のHPLCエリア面積値をもとに算出した値である。

[0140] (実施例1)

5-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルプロピル)チオフェン-2-カルボン酸
メチルエステルの合成

[0141] [化60]



[0142] ジイソプロピルエチルアミン(46.8 mL, 1.87 eq)のテトラヒドロフラン(THF, 169 mL)溶液に、n-BuLi(95.1 mL, 1.75 eq, 2.65M in hexane)を-78°Cにて5分で滴下し、そのまま15分攪拌した。その後、2-ブromo-2-メチルプロパン酸tert-ブチルエステル(43.8 mL, 1.63 eq)を滴下し、そのまま30分攪拌し

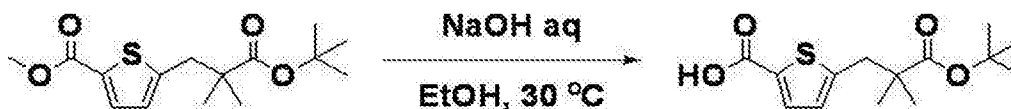
た。その後、5-ブロモメチルチオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)溶液(gross 95.43 g, net 33.86 g, 144.0 mol)を加え、1時間攪拌した。水(169 mL)を加えた後、ヘプタン(339 mL)にて抽出し、エタノール(112 mL)と水(223 mL)の混合液で洗浄した後、濃縮を行うことで、表題化合物(gross 59.28 g, net 37.10 g)を取得した(収率86.3%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (s, 6H).

[0143] (実施例2)

5-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルプロピル)チオフェン-2-カルボン酸の合成

[0144] [化61]



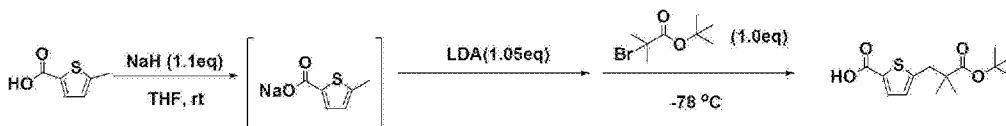
[0145] 5-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルプロピル)チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (gross 59.28 g, net 37.10 g, 124.3 mmol) に、水 (80.2 mL) 及びエタノール (111.3 mL) を加えた後、6N NaOH水溶液 (31.1 mL, 1.5 eq) を加えて、30℃にて16時間攪拌した。反応終了後、6N HCl (31.1 mL, 1.5 eq) にて中和した後、シクロヘキサン (371 mL) で抽出した。エタノール (122 mL) と水 (245 mL) の混合液で洗浄した後、活性炭(1.86 g)を加えた。25℃で22時間攪拌した後、セライトろ過により活性炭を除去し、減圧濃縮及びヘプタン(371 mL)の滴下を行った。温度を60℃まで上げた後、20℃まで温度を下げ、30分攪拌し、その後、5℃まで温度を下げた。20時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、冷ヘプタン (74.2 mL, 10℃) で洗浄後、50℃で減圧乾燥を行い、表題化合物 (22.74 g) を取得した (収率64.3%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).

[0146] (実施例3)

5-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルプロピル)チオフェン-2-カルボン酸
の合成

[0147] [化62]



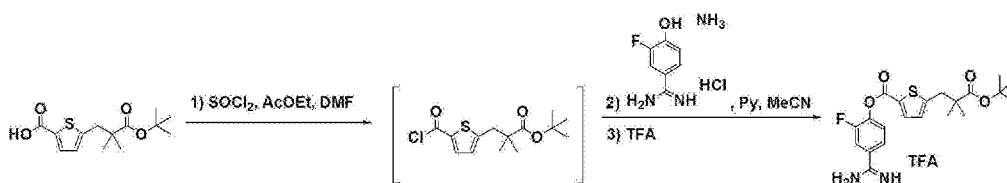
[0148] NaHのミネラルオイルディスパージョン (NaH濃度 60 質量%、840 mg) をTHF (19.9 mL) に懸濁させた後、5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (2.84 g, 20.0 mmol) のTHF (11.3 mL) 溶液を室温にて滴下した。60℃に昇温して10分間撹拌した後、再び室温まで冷却し、ジイソプロピルアミン (3.1 mL, 1.1 eq) を加えた。0℃に冷却した後、n-BuLi (10.5 mL, 1.05 eq, 2.0Mシクロヘキサン中) を滴下し、そのまま10分間撹拌した。-78℃まで冷却した後、2-ブロモイソ酪酸 tert-ブチルエステル (3.72 mL, 20.0 mol) を加え、30分撹拌した。0℃まで昇温した後、6N HCl (11.7 mL, 3.5 eq) 及びヘプタン (28.4 mL) を加え、0℃で1時間撹拌した。生じた固体をろ別し、母液を水 (17 mL) で洗浄した後、溶媒 (およそ25 mL) を減圧留去した。ヘプタン (28.4 mL) を加えた後、メタノール/水=2/3 (体積比, 17 mL) とメタノール/水=7/8 (体積比, 17 mL) で洗浄し、溶媒 (およそ60 mL) を減圧留去した。ヘプタン (28.4 mL) 及び活性炭 (142 mg) を加えた後、60℃に昇温して1時間撹拌した。セライトろ過により活性炭を除去した後、減圧濃縮により30 mL程度の溶液を得た後、室温にて1時間撹拌した。その後、10℃まで温度を下げ、16時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、冷ヘプタン (2.8 mL, 10℃) で洗浄後、40℃で6時間減圧乾燥を行い、表題化合物 (2.44 g) を取得した (収率42.9%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).

[0149] (実施例4)

5-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルプロピル)チオフェン-2-カルボン酸
4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェニルエステルの合成

[0150] [化63]



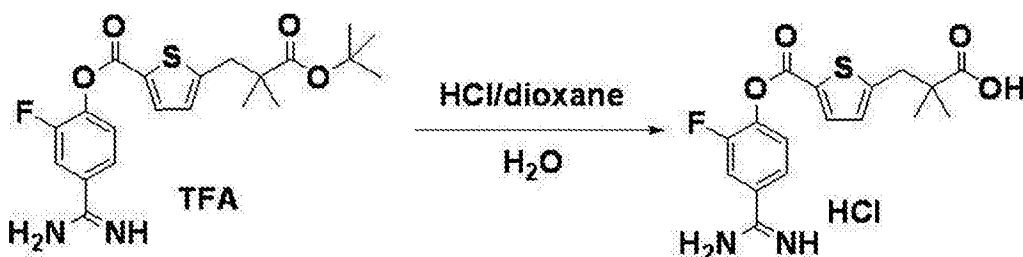
[0151] 5-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルプロピル)チオフェン-2-カルボン酸 (2.84 g) の酢酸エチル (AcOEt, 11.4 mL) 溶液に、25℃でN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 284 μ L) 及び塩化チオニル (1.1 mL, 1.5 eq) を滴下し、25℃で30分撹拌した。酸クロライドの生成を確認した後、反応溶液を濃縮し、アセトニトリル (MeCN, 8.5 mL) を加えた。この溶液を、3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミジンのアンモニア・塩化水素混合物 (2.26 g, 1.1 eq) のアセトニトリル (17.0 mL) 懸濁液に、0℃にて滴下した。滴下終了後、ピリジン (2.0 mL, 2.5 eq) を加えた。30分後、水 (25.6 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (TFA, 1.9 mL, 2.5 eq) を15℃で滴下した。起晶後、水 (25.6 mL) を加え、10℃で一晩撹拌した。析出した結晶をろ取し、水 (5.7 mL) で洗浄後、50℃で減圧乾燥を行い、表題化合物 (4.83 g) を取得した(収率 90.4%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 2H), 9.45 (s, 2H), 8.02 – 7.91 (m, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (s, 6H).

[0152] (実施例5)

3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ)カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の合成

[0153] [化64]



[0154] 5-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルプロピル)チオフェン-2-カルボン

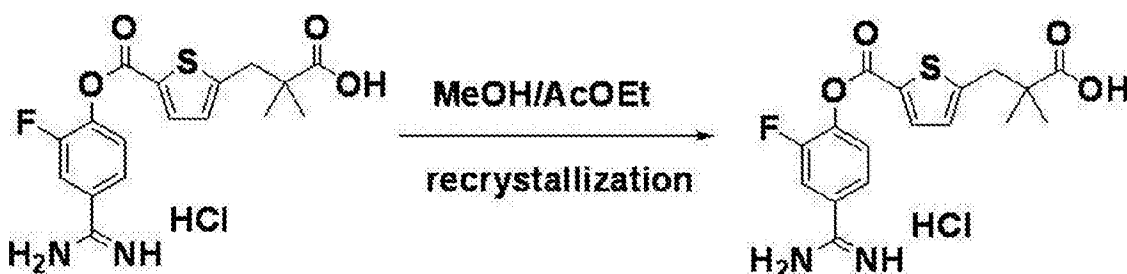
酸 4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェニルエステル (3.21 g) の1,4-ジオキサン (9.6 mL) 懸濁液に、4M HCl/1,4-ジオキサン (9.6 mL) 及びミリQ水 (96 μ L) を加え、50°Cで15時間攪拌した。反応後、スラリーをろ過し、ろ取した固体をアセトン (6.4 mL) で洗浄後、50°Cで減圧乾燥を行い、表題化合物 (2.26 g) を取得した (収率92.1%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.58 (s, 1H), 9.62 (s, 2H), 9.47 (s, 2H), 8.08 – 7.90 (m, 2H), 7.87 – 7.71 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 1.17 (s, 6H).

[0155] (実施例6)

3-[5-(4-カルバムイミドイル-2-フルオロフェノキシ) カルボニル-2-チエニル]-2,2-ジメチルプロパン酸 塩酸塩の精製

[0156] [化65]



[0157] 実施例5で得られた粗結晶 (1.50 g) をMeOH/AcOEt=1/1の混合溶媒 (21.0 mL)、ミリQ水 (45 μ L) 及びメタノール (1.5 mL) を加えることで溶解させた。その後、酢酸エチルへの濃縮置換を行った (合計37.5 mLの酢酸エチルを用いた)。析出した結晶をろ取し、酢酸エチル (6.0 mL) で洗浄し、50°Cで減圧乾燥を行い、表題化合物 (1.42 g) を取得した (収率96.6%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 9.36 (s, 2H), 8.10 – 7.87 (m, 2H), 7.84 – 7.68 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 1.16 (s, 6H).

産業上の利用可能性

[0158] 本発明の製造方法を用いることにより、収率よく高純度で目的化合物であるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体を製造することができる。式(20

)の化合物、式(10)の化合物、式(21)の化合物、式(11)の化合物、式(8)の化合物及び式(15)の化合物は、ヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体(9)を製造するための中間体として有用である。

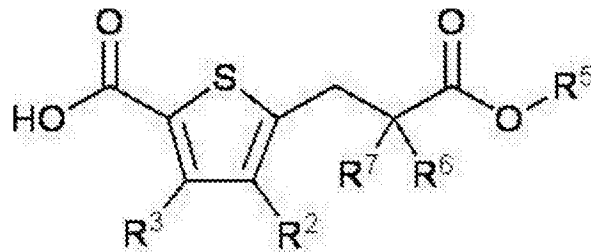
[0159] 本出願は、日本で出願された特願2014-48091を基礎としており、その内容は参照により本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 以下の工程(g)と(h)を含む、式(4)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容

しうる塩の製造方法：

[化1]



(4)

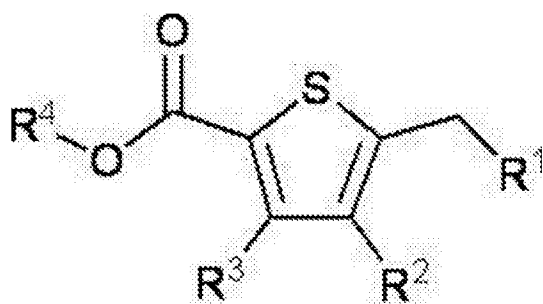
(式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を表し、

R^5 は、*tert*-ブチル基を表し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成する)

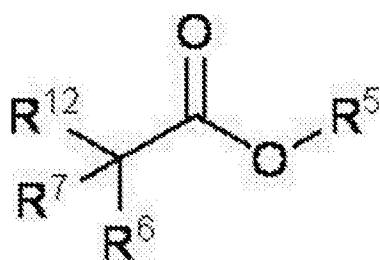
(g) 式(1)で表される化合物と式(2)で表される化合物を、(A)アルキルリチウム、又は(B)有機アミンとアルキルリチウムから調製されるリチウム錯体の存在下で反応させ、式(3)で表される化合物を得る工程

[化2]



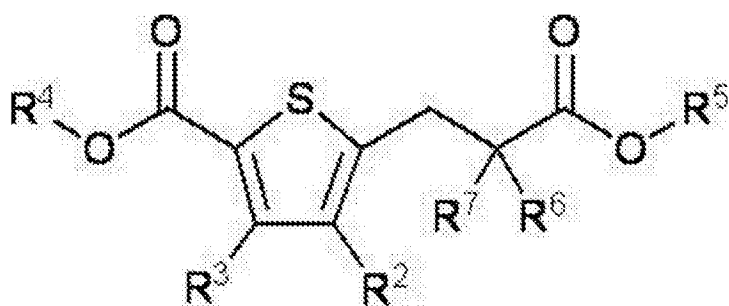
(1)

[化3]



(2)

[化4]



(3)

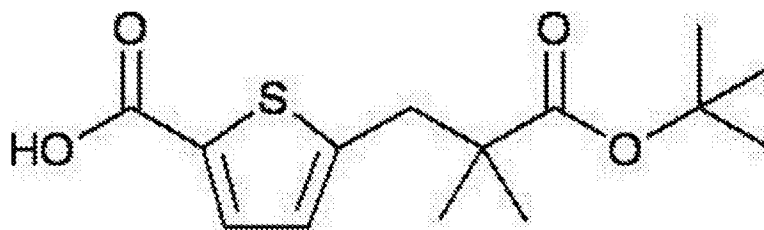
(式中、R¹は、ハロゲン原子を表し、
R⁴は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又はn-ブチル基を表し、
、
R¹²は、水素原子又はハロゲン原子を表し、
その他の各記号は前記で定義したとおりである)、

(h) 水及びアルコールを含む溶媒中で、式(3)で表される化合物を金属ヒドロキシドを用いて加水分解し、式(4)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩を得る工程。

[請求項2] アルキルリチウムがn-ブチルリチウムである、請求項1記載の製造方法。

[請求項3] 以下の工程(k)と(l)を含む、式(11)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

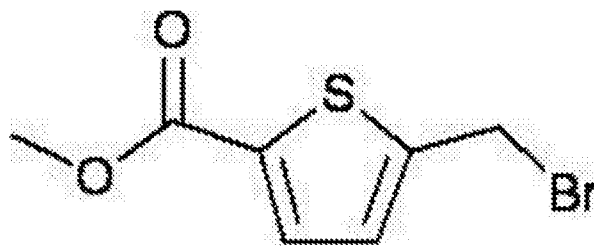
[化5]



(11)

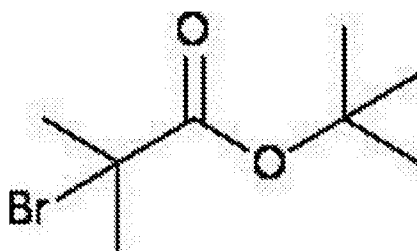
(k) 式(12)で表される化合物と式(13)で表される化合物を、(A)n-ブチルリチウム、又は(B)ジイソプロピルアミン及びジイソプロピルエチルアミンから選ばれる有機アミンとn-ブチルリチウムから調製されるリチウム錯体の存在下で反応させ、式(10)で表される化合物を得る工程、

[化6]



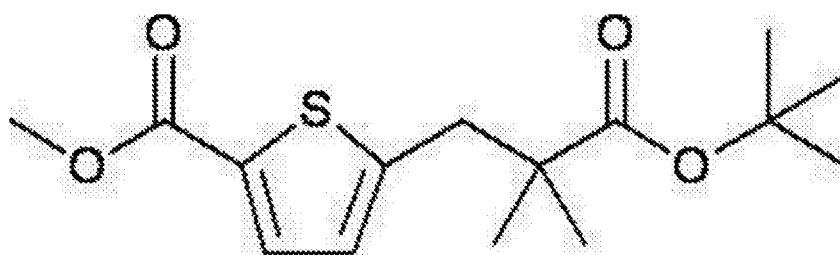
(12)

[化7]



(13)

[化8]



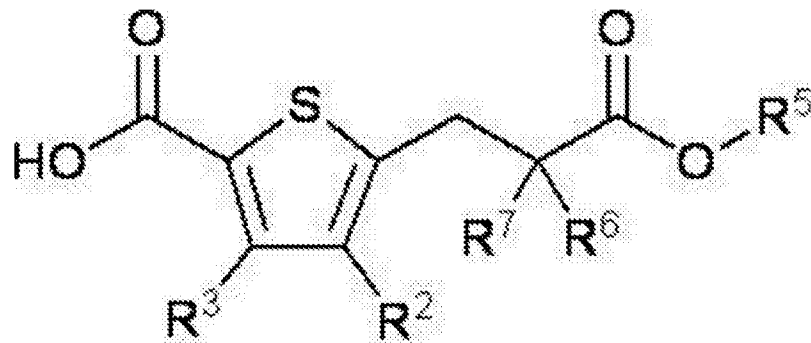
(10)

(l) 水及びアルコールを含む溶媒中で、式(10)で表される化合物を、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム及び水酸化カリウムから選ばれる金属ヒドロキシドを用いて加水分解し、式(11)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩を得る工程。

[請求項4]

工程(m)を含む、式(4)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

[化9]



(4)

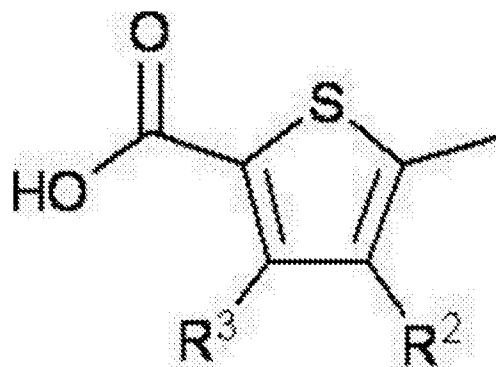
(式中、R²及びR³は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R⁵は、低級アルキル基を表し、

R⁶及びR⁷は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又はR⁶及びR⁷は、それらが結合する炭素原子とともにC₃-₈シクロアルカン環を形成する)

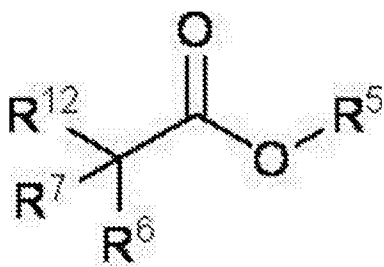
(m) 式(5)で表される化合物と式(2)で表される化合物を、塩基を用いて反応させ、式(4)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩を得る工程

[化10]



(5)

[化11]



(2)

(式中、 R^{12} はハロゲン原子を表し、
その他の記号は前記で定義したとおりである)。

[請求項5] 工程(n)を含む、式(11)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

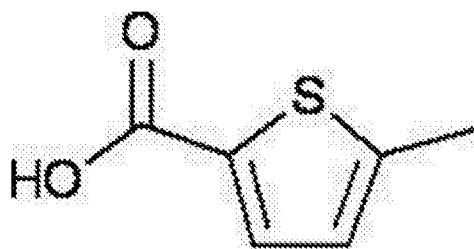
[化12]



(11)

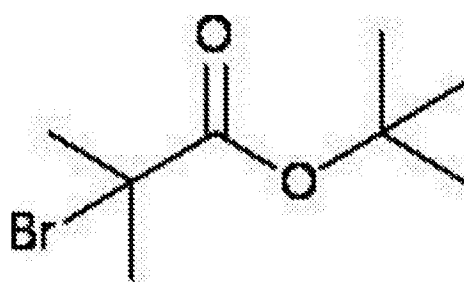
(n) 式(14)で表される化合物と式(13)で表される化合物を、水素化ナトリウム及びリチウムジイソプロピルアミドを用いて反応させ、式(11)で表されるエステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩を得る工程。

[化13]



(14)

[化14]

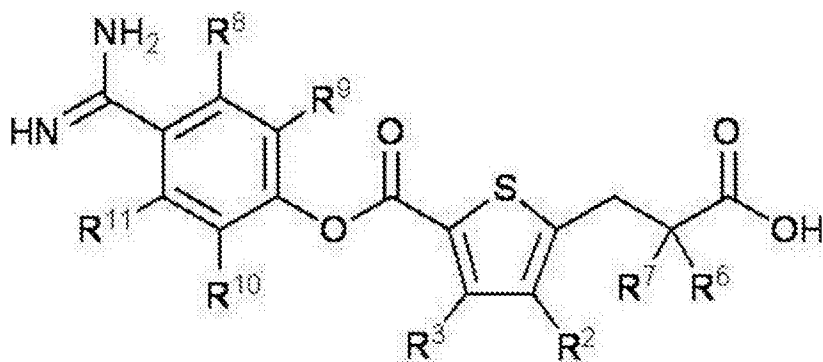


(13)

[請求項6]

以下の工程(o)から(q)を含む、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法
:

[化15]



(9)

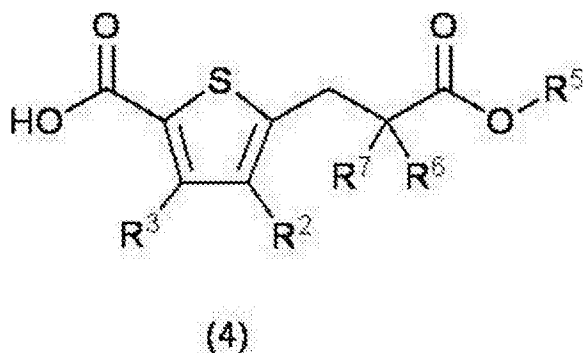
(式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成し、

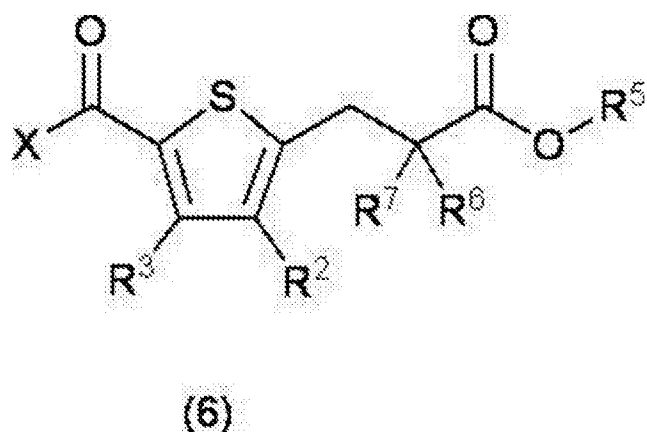
R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す)

(o) 式(4)で表される化合物を酸ハロゲン化剤と反応させ、式(6)で表される酸ハライドに変換する工程

[化16]



[化17]



(式中、 R^5 は、低級アルキル基を表し、

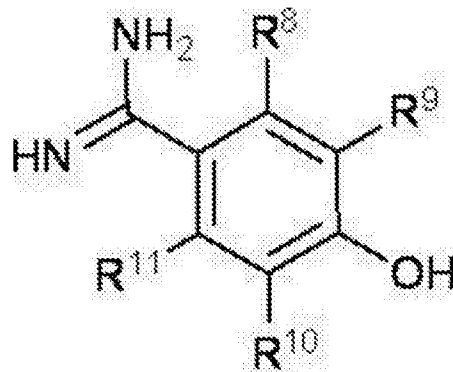
X は、ハロゲン原子を表し、

その他の記号は前記で定義したとおりである)、

(p) 式(6)で表される酸ハライドを、式(7)で表される化合物と反応さ

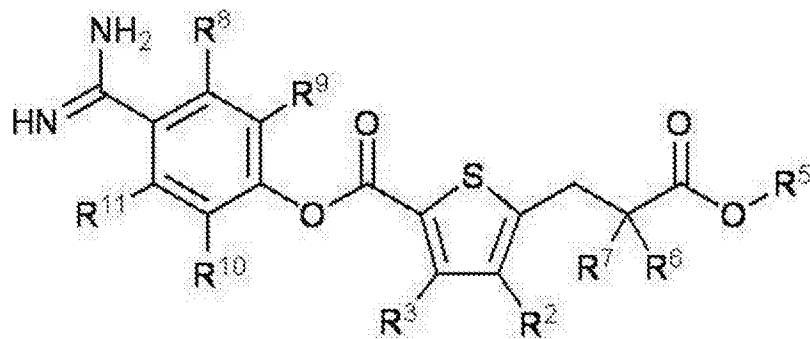
せ、式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩へ変換する工程

[化18]



(7)

[化19]



(8)

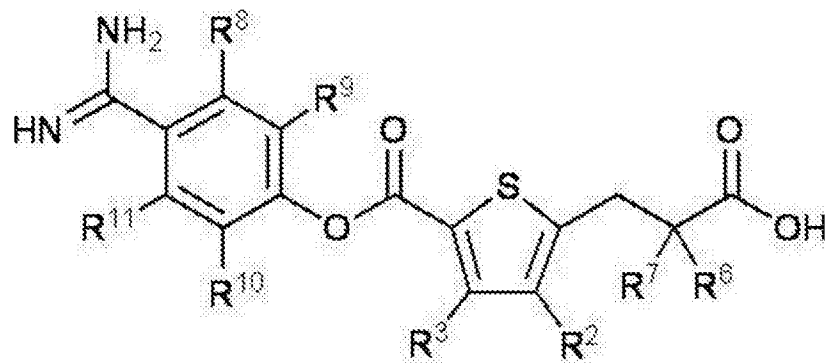
(式中、記号は前記で定義したとおりである)、

(q) 式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩を酸性条件にて脱保護し、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩へと変換する工程。

[請求項7]

以下の工程(r)から(t)を含む、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法
:

[化20]



(9)

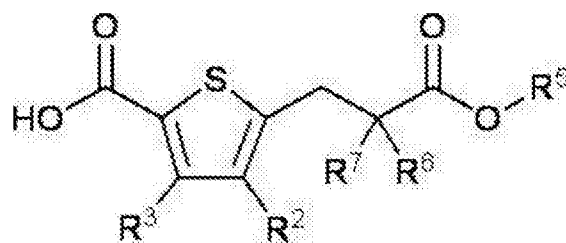
(式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成し、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を表す)

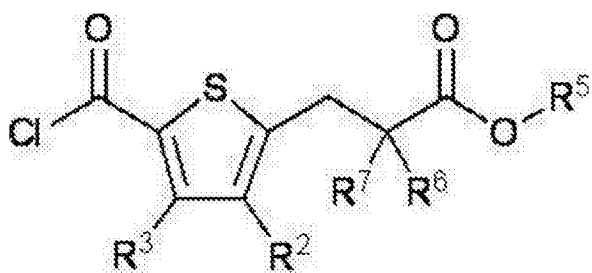
(r) 式(4)で表される化合物を塩化チオニル又は塩化オキサリルと反応させ、式(16)で表される酸クロライドに変換する工程

[化21]



(4)

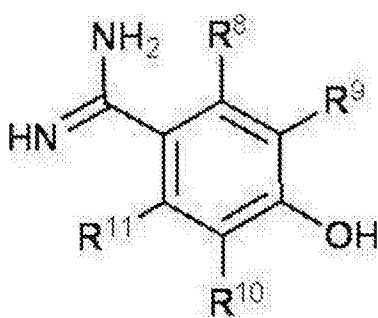
[化22]



(16)

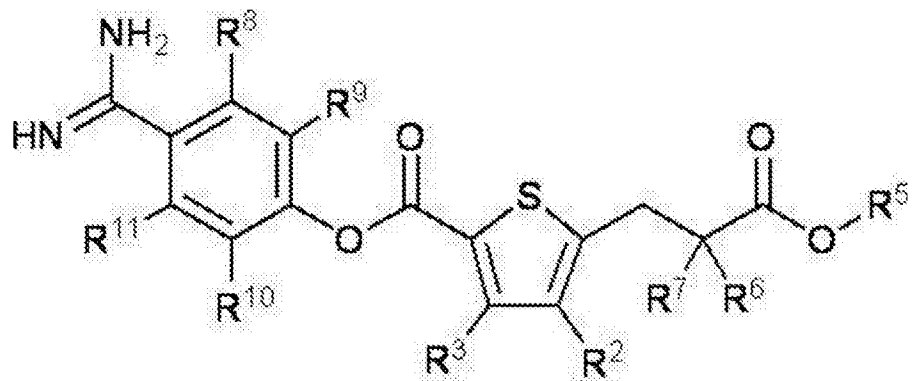
(式中、 R^5 は、低級アルキル基を表し、
 その他の記号は前記で定義したとおりである)、
 (s) 式(16)で表される酸クロライドを有機塩基存在下、式(7)で表される化合物と反応させ、式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩へ変換する工程

[化23]



(7)

[化24]



(8)

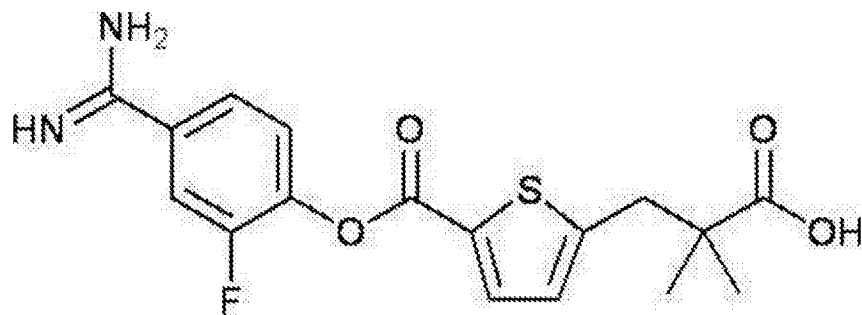
(式中、各記号は前記で定義したとおりである)、

(t) 式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩をHCl、HBr、硫酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸で脱保護し、式(9)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩へと変換する工程。

[請求項8]

以下の工程(u)から(w)を含む、式(17)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩の製造方法：

[化25]



(17)

(u) 式(11)で表される化合物を塩化チオニルと反応させ、式(18)で表される酸クロライドに変換する工程、

[化26]



(11)

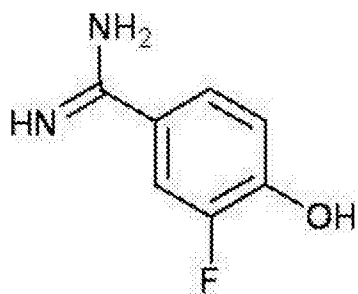
[化27]



(18)

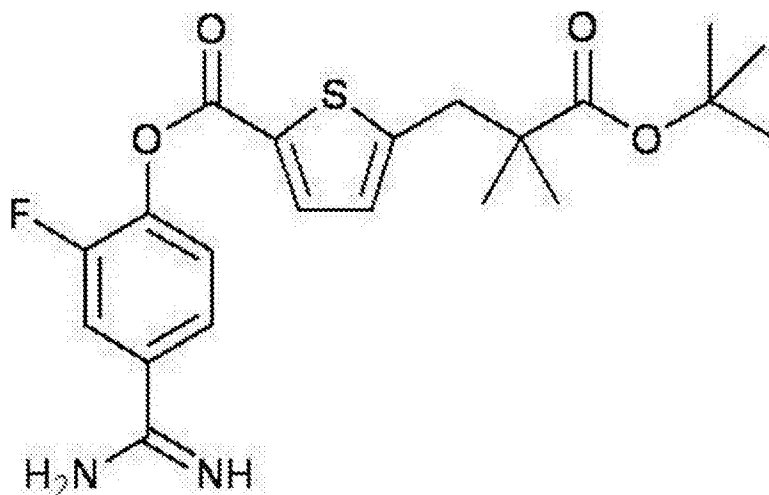
(v) 式(18)で表される酸クロライドをピリジン存在下、式(19)で表される化合物と反応させ、式(15)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩へ変換する工程、

[化28]



(19)

[化29]



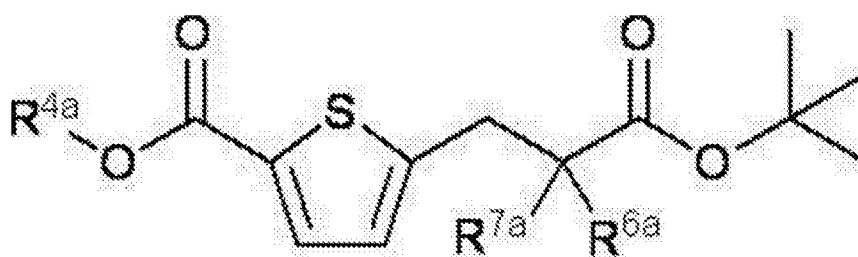
(15)

(w) 式(15)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩をHCl存在下で脱保護し、式(17)で表されるヘテロアリールカルボン酸エステル誘導体、又はその化学的に許容しうる塩へと変換する工程。

[請求項9]

下記式(20)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[化30]



(20)

(式中、 R^{4a} は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又はn-ブチル基を表し、

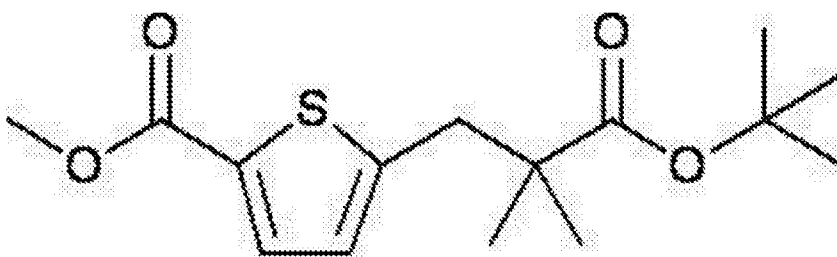
R^{6a} 及び R^{7a} は、同一であり、メチル基又はエチル基を表すか、又は R^{6a} 及び R^{7a} は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する)

[請求項10] R^{6a} 及び R^{7a} が、メチル基を表す、請求項9記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項11] R^{4a} が、メチル基を表す、請求項9記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項12] 下記式(10)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

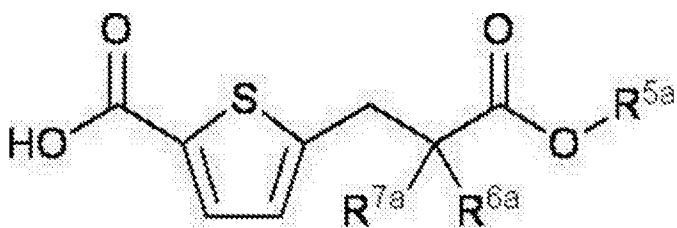
[化31]



(10)

[請求項13] 下記式(21)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[化32]



(21)

(式中、 R^{5a} は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基又はn-ブチル基を表し、

R^{6a} 及び R^{7a} は、同一であり、メチル基又はエチル基を表すか、又は R^{6a} 及び R^{7a} は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する)

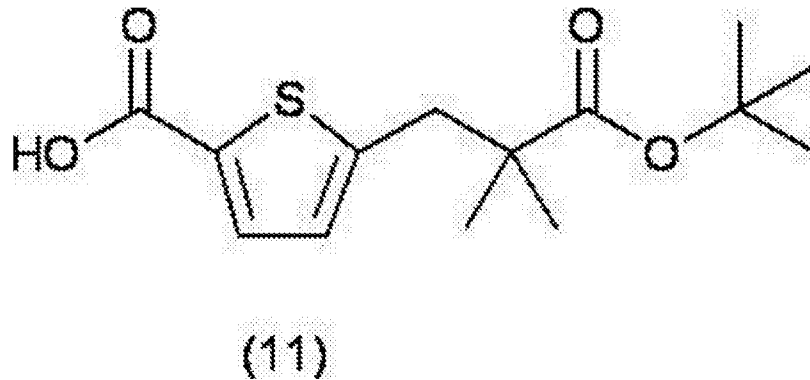
[請求項14] R^{6a} 及び R^{7a} が、メチル基を表す、請求項13記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項15] R^{5a} が、tert-ブチル基を表す、請求項13記載の化合物、又は

その化学的に許容
しうる塩。

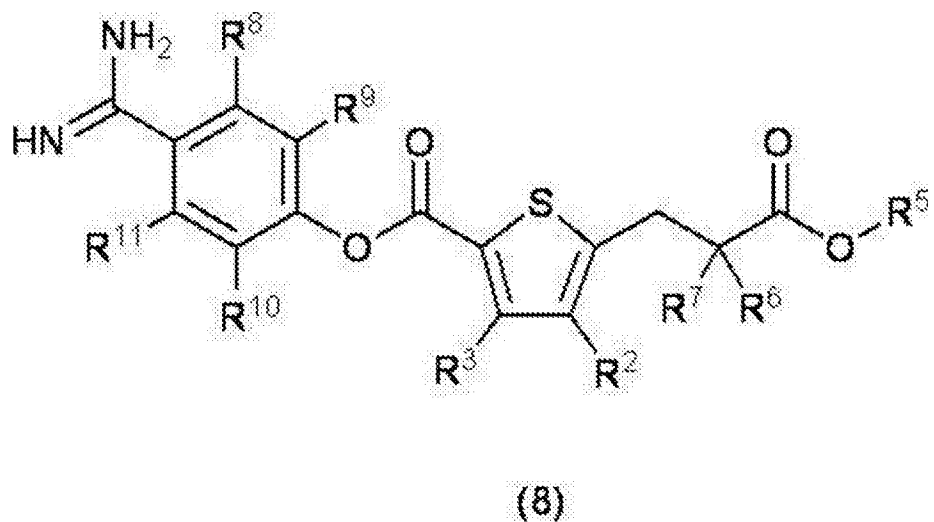
[請求項16] 下記式(11)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[化33]



[請求項17] 下記式(8)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[化34]



(式中、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R^5 は、低級アルキル基を表し、

R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有してもよい低級アルキル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-8} シクロアルカン環を形成し、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、それぞれ独立して、水素原

子又はハロゲン原子を表す)

[請求項18]

式(8)中、 R^2 及び R^3 が、水素原子を表し、

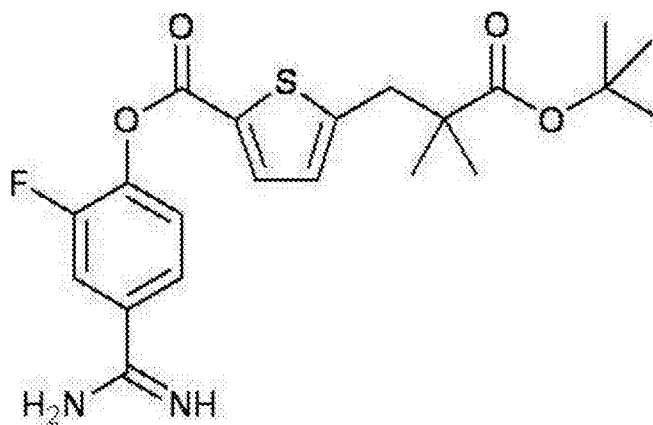
R^6 及び R^7 が、同一又は異なって、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基を表すか、又は R^6 及び R^7 は、それらが結合する炭素原子とともにシクロプロパン環、シクロブタン環又はシクロペンタン環を形成する、

請求項17記載の化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[請求項19]

下記式(15)で表される化合物、又はその化学的に許容しうる塩。

[化35]



(15)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D333/40(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D333/40, C07D333/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/169579 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 13 December 2012 (13.12.2012), example 27, step 2; example 28, step 2; general formula (I), definitions of X & US 2014/0094489 A1 & EP 2725016 A1	13-17
X	WO 1999/059992 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH), 25 November 1999 (25.11.1999), example 1 (b); example 2 (f); formula XII, definitions of group R25 & EP 960882 A1 & AU 4138599 A & EP 1086098 A1 & AR 18358 A & JP 2002-515500 A & US 6566366 B1 & TW 546294 B & US 2003/0153557 A1 & TW 254710 B	13, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May 2015 (26.05.15)

Date of mailing of the international search report
09 June 2015 (09.06.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057178

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2013/187533 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 19 December 2013 (19.12.2013), page 67, schemes, productions of (E) from (L); example 1, step 4; page 64, schemes, productions of (H) from (E); page 66, schemes, productions of (I) from (H); example 5, steps 8 to 9; table 1-2, no.18, page 65, 128 to page 66, 15; table 1-10, no.87 & US 2013/0338132 A1 & AU 2013275197 A & CA 2876573 A	1-3, 6-19 4-5
A	WO 2011/071048 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 16 June 2011 (16.06.2011), general formula (I), definitions of group A; table 1-1, no.M-4; table 1-3, no.M-23; table 2-1, no.A-6; table 2-7, no.B-6; table 2-9, no.B-19 & EP 2511271 A1 & US 2012/0283222 A1 & CN 102822154 A & US 2014/0080790 A1 & JP 5482800 B & US 2015/0011511 A1	6-19
A	GREENE T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 1999, p.404-8	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057178

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057178

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The invention of claims 1-5 and 9-16 relates to: a method for producing a compound of formula (4) or (11); a compound of formula (20), (10) or (21), which is an intermediate of the above-described production method; or a compound of formula (11).

These compounds have a 2-carboxyl-thiophene structure or a methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl or t-butyl ester structure thereof.

Meanwhile, the invention of claims 6-8 and 17-19 relates to: a method for producing a compound of formula (9) or (17); or a compound of formula (8) or (15), which is an intermediate of the above-described production method.

These compounds have a 2-(4-carbamimidoyl-phenoxy) carbonyl-thiophene structure.

Consequently, the technical feature common to these inventions is a 2-carboxyl-thiophene structure that is not based on a 2-carbonyl group substituent.

However, the above-said feature cannot be considered to be a special technical feature, since the feature does not make a contribution over the prior art documents in the light of the contents disclosed in the documents which are cited in this international search report.

In addition, there is no other same or corresponding special technical feature between the inventions of claims 1-5, 9-16 and the inventions of claims 6-8, 17-19.

Consequently, the inventions of claims 1-19 are classified into the above-said two inventions which have different special technical features.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. C07D333/40(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D333/40, C07D333/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CPlus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2012/169579 A1 (味の素株式会社) 2012. 12. 13, 実施例 27 工程 2, 実施例 28 工程 2, 一般式(I)の X の定義 & US 2014/0094489 A1 & EP 2725016 A1	13-17
X	WO 1999/059992 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 1999. 11. 25, Example 1 (b), Exanple 2 (f), 式 XII の基 R25 の定義 & EP 960882 A1 & AU 4138599 A & EP 1086098 A1 & AR 18358 A & JP 2002-515500 A & US 6566366 B1 & TW 546294 B & US 2003/0153557 A1 & TW 254710 B	13, 15

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

2 6 . 0 5 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

0 9 . 0 6 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

清水 紀子

4 P

4 6 6 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2013/187533 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 2013. 12. 19, p. 67 Scheme (L) から (E) の製造, Example 1 Step 4, p. 64 Scheme (E) から (H) の製造, p. 66 Scheme (H) から (I) の製造, Example 5 step 8-9, Table 1-2 No. 18, p. 65 128~p. 66 15, Table 1-10 No. 87 & US 2013/0338132 A1 & AU 2013275197 A & CA 2876573 A	1-3, 6-19 4-5
A	WO 2011/071048 A1 (味の素株式会社) 2011. 06. 16, 一般式(I) の基 A の定義, 表 1-1 No. M-4, 表 1-3 No. M-23, 表 2-1 No. A-6, 表 2-7 No. B-6, 表 2-9 No. B-19 & EP 2511271 A1 & US 2012/0283222 A1 & CN 102822154 A & US 2014/0080790 A1 & JP 5482800 B & US 2015/0011511 A1	6-19
A	GREENE T. W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 1999, p. 404-8	1-19

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
別紙参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

<第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見>

請求項 1-5, 9-16 に係る発明は、式(4), (11)の化合物の製造方法、当該製造方法の中間体である式(20), (10), (21)の化合物、又は式(11)の化合物に関するものである。それら化合物は、2-カルボキシル-チオフェン構造又はそのメチル、エチル、イソプロピル、n-ブチルあるいはt-ブチルエステル構造を有する。

一方、請求項 6-8, 17-19 に係る発明は、式(9), (17)の化合物の製造方法、又は当該製造方法の中間体である式(8), (15)の化合物に関するものである。それら化合物は、2-(4-カルバムイミドイル-フェノキシ)カルボニル-チオフェン構造を有する。

そこで、両者に共通する技術的特徴は、2 位カルボニル基置換基によらない 2-カルボキシ-チオフェン構造となる。しかし、当該特徴は、国際調査報告で引用した文献の開示内容に照らして、先行技術文献に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。

また、請求項 1-5, 9-16 に係る発明と、請求項 6-8, 17-19 に係る発明との間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

よって、請求項 1-19 に係る発明は、特別な技術的特徴の異なる上記 2 の発明に区分される。